

КЛІНІЧНА АНАТОМІЯ ТА ОПЕРАТИВНА ХІРУРГІЯ

Том 22, № 3 (83)
2023

Науково-практичний медичний журнал
Видається 4 рази на рік
Заснований в квітні 2002 року

Головний редактор
Слободян О.М.

Почесний головний редактор
Ахтемійчук Ю.Т.

**Перший заступник
головного редактора**
Іващук О.І.

**Заступник головного
редактора**
Ковальчук О.І.

Відповідальні секретарі
Товкач Ю.В.
Бойчук О.М.

Секретар
Лаврів Л.П.

Редакційна колегія

Андрієць О.А.

Бербець А.М.

Білоокий В.В.

Боднар О.Б.

Булик Р.Є.

Давиденко І.С.

Максим'юк В.В.

Олійник І.Ю.

Польовий В.П.

Проняєв Д.В.

Сидорчук Р.І.

Хмара Т.В.

Цигикало О.В.

Юзько О.М.

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет МОЗ України
Адреса редакції: 58002, пл. Театральна, 2, Чернівці, Україна

URL: <http://kaos.bsmu.edu.ua/>;
E-mail: cas@bsmu.edu.ua

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Білаш С. М. (Полтава), Бойко В. В. (Харків), Вансович В. Є. (Одеса), Вовк О. Ю. (Харків), Гнатюк М. С. (Тернопіль), Головацький А. С. (Ужгород), Гумінський Ю. Й. (Вінниця), Гунас І. В. (Вінниця), Дзюбановський І. Я. (Тернопіль), Каніковський О. Є. (Вінниця), Катеренюк І. М. (Кишинів, Молдова), Кошарний В. В. (Дніпро), Кривко Ю. Я. (Львів), Ляховський В. І. (Полтава), Масна З. З. (Львів), Матешук-Вацеба Л.Р. (Львів), Небесна З. М. (Тернопіль), Пархоменко К. Ю. (Харків), Пастухова В. А. (Київ), Півторак В. І. (Вінниця), Пикалюк В. С. (Луцьк), Попадинець О. Г. (Івано-Франківськ), Россі П. (Рим, Італія), Савва А. (Яси, Румунія), Салютін Р. В. (Київ), Сікора В. З. (Суми), Суман С. П. (Кишинів, Молдова), Топор Б. М. (Кишинів, Молдова), Трофімов М. В. (Дніпро), Федонюк Л. Я. (Тернопіль), Філіпоу Ф. (Бухарест, Румунія), Чемерис О. М. (Львів), Черно В. С. (Миколаїв), Шаповал С. Д. (Запоріжжя), Шепітько В. І. (Полтава), Шкарбан В. П. (Київ).

EDITORIAL COUNCIL

Anca Sava (Yassy, Romania), Boyko V. V. (Kharkiv), Chemeris O. M. (Lviv), Dzyubanovsky I. Ya. (Ternopil), Florin Filipoiu (Bucureshti, Romania), Pellegrino Rossi (Roma, Italy), Suman Serghei (Kishinev, Moldova), Bilash S.M (Poltava), Vovk O. Yu. (Kharkiv), Gnatyuk MS (Ternopil), Golovatsky A. C. (Uzhgorod), Guminsky Yu. Y. (Vinnitsa), Gunas I. V. (Vinnytsya), Kanikovsky O. Ye. (Vinnytsia), Kateryenyuk I. M. (Kishinev, Moldova), Kosharnyi V. V. (Dnipro), Krivko Yu. Ya. (Lviv), Liakhovsky V. I. (Poltava), Masna Z. Z. (Lviv), Mateshuk-Vatseba L.R. (Lviv), Nebesna Z. M. (Ternopil), Parkhomenko K. Yu. (Kharkiv), Pastukhova V. A. (Kiev), Pivtorak V. I. (Vinnytsia), Pikalyuk V. S. (Lutsk), Popadynets O. H. (Ivano-Frankivsk), Salutin R. V. (Kiev), Shapoval C. D. (Zaporizhzhia), Sikora V. Z. (Sumy), Topor B. M. (Chisinau, Moldova), Fedonyuk L. Ya. (Ternopil), Chernov V. C. (Nikolaev), Shepitko V. I. (Poltava), Skarban V. P. (Kiev), Trofimov M. V. (Dnipro), Vansovich V. Ye. (Odesa).

**Свідоцтво про державну реєстрацію –
серія КВ № 6031 від 05.04.2002 р.**

Журнал включений до баз даних:

**Ulrich`s Periodicals Directory, Google Scholar, Index Copernicus International,
Scientific Indexing Services, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine,
International Committee of Medical Journal Editors,
Open Access Infrastructure for Research in Europe, WorldCat,
Наукова періодика України**

**Журнал «Клінічна анатомія та оперативна хірургія» –
наукове фахове видання України**

**(Постанова президії ВАК України від 14.10.2009 р., № 1-05/4), перереєстровано наказом
Міністерства освіти і науки України від 29 червня 2021 року № 735 щодо включення
до переліку наукових фахових видань України, категорія «Б»,
галузь науки «Медицина», спеціальність – 222**

Рекомендовано вченою радою
Буковинського державного медичного університету МОЗ України
(протокол № 2 від 28.09.2023 року)

ISSN 1727-0847

Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Print)
Clinical anatomy and operative surgery

ISSN 1993-5897

Klinična anatomiâ ta operativna hirurgiâ (Online)
Kliničeskaâ anatomiâ i operativnaâ hirurgiâ

© Клінічна анатомія та оперативна хірургія, 2023

<i>Оригінальні дослідження</i>		<i>Original Researches</i>
<i>С. О. Гур'єв, В. А. Кушнір, В. І. Гребенюк</i> АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАТОМІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОРОЖНЬО- ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ В УМОВАХ ОБЛАСНОГО МІСТА. ПОВІДОМЛЕННЯ ТРЕТЄ: ТЯЖКІСТЬ ПОШКОДЖЕННЯ	6	<i>Guryev Serhiy O., Kushnir Vitaly A., Hrebenyuk Volodymyr I.</i> ANALYSIS OF CLINICAL AND ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF TRAFFIC INJURIES IN THE CONDITIONS OF THE REGIONAL CITY. REPORT THREE: SEVERITY OF DAMAGE
<i>О. М. Войницька</i> КРАНІОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТІМ'ЯНИХ КІСТОК СКЛЕПІННЯ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ З УРАХУВАННЯМ СТАТИ ТА КРАНІОТИПУ	15	<i>Voynytka Olena M.</i> CRANIOMETRICAL CHARACTERISTICS OF THE PARITAL BONES OF THE HUMAN SKULL VAULT WITH DIFFERENT GENDER AND CRANIOTYPE
<i>В. І. Луцик, П. Р. Сельський</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ ЗМІНАМИ НА СИСТЕМНОМУ РІВНІ ПРИ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРFUZІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ	22	<i>Lutsyk Vitalii I., Selsky Petro R.</i> COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL DISORDERS IN THE HEMOMICROCIRCULATORY BED AND SKELETAL MUSCLES OF THE HIND LIMBS IN RATS WITH BIOCHEMICAL CHANGES AT THE SYSTEMIC LEVEL DURING ACUTE ISCHEMIA-REPERFUSION UNDER CONDITIONS OF ACUTE BLOOD LOSS.
<i>Є. В. Пальтов, З.З Масна, І. В. Челпанова, К. І. Войценко</i> ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ КЛІТИННИХ КОМПОНЕНТІВ У ШАРАХ СІТКІВКИ ТА ЛАНКАХ ЇЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ТА ПІД ЧАС КОРЕКЦІЇ ЦИХ ЗМІН НА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНІ	32	<i>Paltov Yevgeniy V., Masna Zoryana Z., Chelpanova Ilona V., Voytsenko Kostyantyn I.</i> CHANGES IN THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF CELLULAR COMPONENTS IN THE RETINAL LAYERS AND LINKS OF ITS HEMOMICROCIRCULATORY BED DURING THE CHRONIC PERIOD OF EXPERIMENTAL OPIOID EXPOSURE AND THE CORRECTION OF THESE CHANGES AT THE ULTRASTRUCTURAL LEVEL
<i>В.І. П'ятночка, І. І. Довга</i> ПОРІВНЯЛЬНА ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗМІН ТКАНИН ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ СІТКИ «CAPROMESH» В КОМБІНАЦІЇ З PRP ТА «ЛЕГКОЇ» ПОЛІПРОПІЛЕНОВОЇ СІТКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	48	<i>Piatnochka Volodymyr I., Dovha Iryna I.</i> COMPARATIVE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN ANTERIOR ABDOMINAL WALL TISSUES AFTER IMPLANTATION OF «CAPROMESH» MESH IN COMBINATION WITH PRP AND «LIGHT» POLYPROPYLENE MESH IN AN EXPERIMENT

<i>В. В. Кошарний, Л. В. Абдул-Огли, Є. М. Бойко, С. С. Ткаченко, К. А. Кушнарйова</i> ДЕЯКІ ВАРІАНТИ ФЕТАЛЬНОЇ ТОПОГРАФІЇ ДОВГИХ ГІЛОК КРИЖОВОГО СПЛЕТЕННЯ	59	<i>Kosharnyi Volodymytr V., Abdul-Ogly Larisa V., Boyko Evgeny M., Tkachenko Serhii S., Kushnaryova Kateryna A.</i> SOME OPTIONS OF FETAL TOPOGRAPHY OF THE LONG BRANCHES OF THE CROSS PLEXUS	
<i>І. Я. Дзюбановський, А. А. Ковальчук, О. І. Дзюбановський</i> ЕТАПНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ОРГАНІВ-МІШЕНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО- ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ	64	<i>Dzyubanovsky Ihor Ya., Kovalchuk Andriy A., Dzyubanovsky Oleh I.</i> STAGES OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF TARGET ORGANS IN EXPERIMENTALLY SIMULATED ACUTE PERITONITIS	
<i>В. П. Польовий, М. М. Стець, А. В. Бочаров, О. В. Іванько, О. І. Сидорчук, В. Т. Степан, Р. І. Сидорчук</i> ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШЛУНКА	71	<i>Polyovyy Viktor P., Stets Mykola M., Bocharov Andrii V., Ivan'ko Oleksandr V., Sydorochuk Oleg I., Stepan Vasyl T., Sydorochuk Ruslan I.</i> PROBLEMS OF SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC MALIGNANT NEOPLASMS COMPLICATIONS	
<i>М. В. Свіргун, А. І. Семененко</i> АНАЛІЗ ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОЖИРІННЯМ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ	77	<i>Svirhun Maryna V., Semenenko Andrii I.</i> ANALYSIS OF THE OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN OBESE PATIENTS AFTER HIP ARTHROPLASTY UNDER SPINAL ANESTHESIA	
<i>О. С. Редько, А. І. Довгальук</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ У РАННІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТУ	84	<i>Redko Olesya S., Dovhalyuk Alina I.</i> ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER IN RATS WITH INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND SUBSEQUENT MESENCHYMAL STEM CELL INTERVENTION DURING THE INITIAL STAGES OF THE EXPERIMENT	
Проблеми викладання		Problems of teaching	
<i>А. В. Бамбуляк, Н. Б. Кузняк, Л. Я. Лопушняк, Р. Р. Дмитренко</i> ЗАСТОСУВАННЯ СИМУЛЯЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА КЕЙС-МЕТОДУ ПРИ ПРОФЕСІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ СТОМАТОЛОГІВ	91	<i>Bambuliak Andriy V., Kuzniak Natalya B., Lopushniak Lesia Ya., Dmytrenko Roman R.</i> APPLICATION OF SIMULATION TECHNOLOGIES AND CASE- METHOD IN PROFESSIONAL TRAINING OF FUTURE DENTISTS	
<i>С. П. Мельничук, С. О. Батрановська, Т. Г. Копчук, Т. М. Унгуриян, Н. М. Каспрук</i> ВИВЧЕННЯ ПРЕДМЕТУ «ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ» – НЕВІД'ЄМНА СКЛАДОВА ФОРМУВАННЯ ОСНОВ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ	98	<i>Melnychuk Svitlana P., Batranovska Svitlana O., Kopchuk Tamara G., Unhuryan Tetiana M., Kaspruk Nataliia M.</i> STUDYING THE SUBJECT «SIDE EFFECTS OF DRUGS» – AN ESSENTIAL COMPONENT OF FORMING THE FUNDAMENTALS OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN MEDICAL STUDENTS	

<p>З. М. Небесна, І. Б. Гетманюк, О. П. Андрійшин, О. І. Грималюк ДОСВІД СТВОРЕННЯ ТА ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВОЇ ДИСЦИПЛІНИ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОЇ ЕМБРІОЛОГІЇ» ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ЗДОБУВАЧІВ ДРУГОГО РІВНЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 222 «МЕДИЦИНА» В ТЕРНОПІЛЬСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО</p>	104	<p><i>Nebesna Zoia M., Hetmaniuk Iryna B., Andriyishyn Olexandra P., Hrymalyuk Oleh I.</i> THE EXPERIENCE OF CREATING AND TEACHING THE ELECTIVE COURSE «CURRENT ISSUES OF MEDICAL EMBRYOLOGY» FOR THE TRAINING OF SECOND-LEVEL HIGHER EDUCATION APPLICANTS WITH THE SPECIALTY 222 «MEDICINE» AT TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I. YA. HORBACHEVSKIY</p>	
<i>Наукові огляди</i>		<i>Scientific reviews</i>	
<p>О. Г. Родинський, О. І. Селезньова МОДИФІКАЦІЯ НЕЙРОННИХ ВЗАЄМОДІЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ</p>	109	<p><i>Rodynskyi Oleksandr G., Seleznyova Olga I.</i> MODIFICATION OF NEURAL INTERACTIONS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MEDIATOR SYSTEMS UNDER CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME</p>	
<p>Є. Р. Луців, Н. В. Огінська КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЛЕГЕНЬ: ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИЧИНИ, ЗАКОНОМІРНОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ</p>	115	<p><i>Lutsiv Elizaveta. R., Ohinska Nataliia V.</i> LUNG CARCINOGENESIS: CHARACTERISTICS, CAUSES, PATTERNS AND MECHANISMS OF OCCURRENCE</p>	

УДК 616.71-001.5:629.113

DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.25

С. О. Гур'єв, В. А. Кушнір*, В. І. Гребенюк**

*Державний заклад «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України» (керівник – В. О. Крилюк), м. Київ; *кафедра домедичної підготовки (зав. – с. н. с. В. А. Кушнір) Інституту державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ; **кафедра хірургії № 2 (зав. – проф. І. В. Шкварковський) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

АНАЛІЗ КЛІНІКО-АНАТОМІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОРОЖНЬО-ТРАНСПОРТНОЇ ТРАВМИ В УМОВАХ ОБЛАСНОГО МІСТА. ПОВІДОМЛЕННЯ ТРЕТЄ: ТЯЖКІСТЬ ПОШКОДЖЕННЯ

Резюме. Дорожньо-транспортна травма, як й інші види травматичних пошкоджень, має досить складну клінічну характеристику і є багатокомпонентною. Мета дослідження: Верифікувати й сформуванати клінічну характеристику пошкоджень у постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод в умовах обласного міста.

Матеріал і методи. Проведено ретроспективний аналіз 242 випадків постраждалих, які отримали травму в результаті дорожньо-транспортної травми (ДТП) та проходили лікування в лікарні швидкої медичної допомоги міста Чернівці з 2019 по 2020 роки. Масив дослідження сформовано методом беззворотної рандомізації за методологією випадкових чисел.

Результати. В результаті дослідження встановлено, що в умовах обласного міста постраждали внаслідок ДТП в 66,11 % отримують травму з тяжкістю пошкодження більше 16 балів за стандартизованою системою оцінки NISS, тобто політравму. В загальному масиві дослідження найвища летальність зафіксована у постраждалих із тяжкістю пошкодження 45-75 балів та 34-45 балів (33,34 % та 30,30 % відповідно). У водіїв пошкодження з тяжкістю до 24 балів за стандартизованою системою оцінки NISS (легка травма) становить 76,13 %, у пасажирів – 67,04 %, а у пішоходів – 51,51 %. Тяжка (35-44 балів) та вкрай тяжка травма (45-75 балів) разом мають питому вагу: у водіїв – 10,23 %, у пасажирів – 13,64 %, у пішоходів – 31,82 %, тобто пішоходи отримують більше тяжких пошкоджень, а ознака участі в русі має вірогідний вплив на тяжкість пошкодження у постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод. У пішоходів, що вижили, на першому ранговому місці перебувають пошкодження з тяжкістю за NISS у 16-24 бали – 39,62 %, у водіїв та пасажирів – до 16 балів (46,83 % та 42,85 % відповідно). У масиві померлих пішоходів і пасажирів найбільшу питому вагу мають постраждалі з тяжкістю 45-75 балів (38,46 % та 36,37 % відповідно), а водії мають тяжкість пошкодження 35-44 бали – 33,34 %, тобто ознака участі в русі й тяжкість пошкодження мають вірогідний вплив на виникнення негативного результату перебігу травматичного процесу.

Висновки. Для постраждалих унаслідок ДТП в умовах обласного міста в цілому характерна відносно не тяжка травма – до 34 балів, 82,65 %, причому травма до 16 балів становить 33,89 %. Встановлено наявність залежності тяжкості пошкодження від ознаки участі в русі, найтяжчі травми отримують пішоходи (питома вага тяжкої та вкрай тяжкої травми – 31,82 %), найменше – водії, 10,23 %. Встановлено, що тяжкість пошкодження в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод в умовах обласного міста вірогідно залежить від участі в русі та є суттєвим фактором виникнення летальності.

Ключові слова: дорожньо-транспортна пригода, дорожньо-транспортна травма, тяжкість пошкодження, обласне місто.

Дорожньо-транспортна травма, як й інші види травматичних пошкоджень, мають досить складну клінічну характеристику. Вона є багатокомпонентною [1-3] – до 85 % [4-7], водночас пошкодження анатомо-функціональних ділянок мають різний ступінь, а отже клінічний опис такої травми потребує уніфікації. Уніфікація клінічного опису забезпечує порозуміння серед медичного персоналу і забезпечує вибір оптимальної лікувально-діагностичної тактики на догоспітальному та ранньому госпітальному етапі надання медичної допомоги [8, 9].

В усьому світі й в Україні зокрема багато науковців та практичних лікарів визнали за доцільне використовувати стандартизовані шкали оцінки для стандартизації опису стану постраждалого й тяжкості пошкодження. Стандартизована система оцінки за своєю суттю є уніфікованим описом пошкоджень у постраждалого. З урахуванням мети й завдань нашого дослідження для уніфікації пошкоджень нами було застосовано стандартизовану систему оцінки тяжкості пошкодження NISS (New Injury Severity Score) [10-12]. Шкала NISS широко використовується в усьому світі, є легкою у використанні на ранньому госпітальному етапі й дає можливість визначення найтяжчих пошкоджень [13, 14].

У попередніх дослідженнях були наведені дані стосовно кількості пошкоджених анатомо-функціональних ділянок та їх анатомічної верифікації.

Обсяг ураження, анатомічна верифікація і тяжкість пошкодження у постраждалих унаслідок ДТП дозволить сформувати в подальшому лікувально-діагностичну тактику, клінічні протоколи та маршрутизацію постраждалого.

Результати нашого дослідження в подальшому дозволять забезпечити оптимізацію надання медичної допомоги, особливо спадкоємності етапів.

Мета дослідження: верифікувати й сформулювати клінічну характеристику пошкоджень у постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод в умовах обласного міста.

Матеріал і методи. В цьому дослідженні, як і в попередніх повідомленнях [15], використано

модель натурального типу. Як зазначалось раніше, за модель було обрано місто Чернівці, оскільки воно є типовим обласним центром. Масив дослідження сформовано методом беззворотної рандомізації за методологією випадкових чисел. Проведено ретроспективний аналіз 242 випадків постраждалих, які отримали травму в результаті ДТП і перебували на лікуванні в лікарні швидкої медичної допомоги міста Чернівці з 2019 по 2020 роки. Відповідно до закону великих чисел, масив дослідження перевищує обсяг необхідного та мінімального значення, що дозволить отримати вірогідні дані при проведенні аналізу масиву постраждалих.

У дослідженні використано параметричні, непараметричні методи аналізу та проведено фрактальний аналіз за спрощеною методикою визначення дисипації розподілу.

Для оцінки тяжкості пошкоджень було обрано стандартизовану систему оцінки NISS, яка добре зарекомендувала себе на практиці й дозволяє вірогідно надати об'єктивний і незалежний клінічний опис тяжкості ушкоджень у постраждалих унаслідок ДТП.

Аналіз матеріалу проводився відповідно до критеріїв та вимог доказової медицини з методикою розрахунку критеріїв та показників зв'язку за методом визначення поліхоричних показників, а саме: коефіцієнта сполученості (асоціативного показника зв'язку – C), показника взаємної залежності (ϕ^2) та критерію відповідності Puryson (χ^2) із встановленням вірогідності із застосуванням таблиць Снедекора.

Для розрахунку даних використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до поставленої мети, нами проведений аналіз розподілу ознаки тяжкості ушкодження за стандартизованою системою оцінки NISS у загальному масиві, а для верифікації впливу тяжкості ушкодження на виникнення летального результату проведено також розподіл у результативних групах. Дані аналізу наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Аналіз розподілу масиву вивчення за ознакою показника NISS у результативних групах

NISS, бали (якісна характеристика травми)	Результативна група						Загальний масив	
	ті, що вижили			ті, що померли			%	ранг
	* %	** %	ранг	* %	** %	ранг		
До 16	100,00	39,23	1	0	0	5	33,89	1
16-24 (легка)	94,87	35,41	2	5,13	12,12	4	32,23	2
25-34 (середньої тяжкості)	80,00	15,31	3	20,00	24,24	3	16,53	3
35-44 (тяжка)	56,52	6,22	4	43,48	30,30	2	9,50	4
45-75 (вкрай тяжка, несумісна з життям)	42,11	3,83	5	57,89	33,34	1	7,85	5
Загалом	-	100,00	-	-	100,00	-	100,00	-

Примітка: * % постраждалих у результативній групі; ** % постраждалих у групі тяжкості пошкодження

При аналізі даних, які наведено в табл. 1, встановлено, що у загальному масиві постраждалих унаслідок ДТП в умовах обласного міста на першому ранговому місці розміщуються постраждалі з тяжкістю пошкодження до 16 балів – 33,89 %, на другому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю 16-24 бали. За якісною характеристикою – це легка травма. Постраждалі з тяжкістю пошкодження 45-75 балів (вкрай тяжка травма) перебувають на останньому ранговому місці. Політравмою вважається травма з тяжкістю пошкодження 16 балів і вище, отже в умовах обласного міста постраждалі внаслідок ДТП в 66,11 % належать до постраждалих із політравмою. Також звертає на себе увагу чіткий лінійний тренд зменшення питомої ваги постраждалих із збільшенням показника тяжкості пошкодження. Крім того, в умовах обласного міста постраждалі внаслідок ДТП отримують легку травму (до 24 балів) у 66,12 % випадків.

У групі постраждалих, які вижили, також спостерігається лінійний тренд зменшення питомої ваги постраждалих за зростанням тяжкості пошкодження, але показники питомої ваги відрізняються на користь легкої травми, також спостерігається відповідність ранговому розподілу. Питома вага пошкоджень з тяжкістю до 24 балів становить 74,64 %, що на 8,52 % в інтенсивному значенні абсолютного показника більше показника загальної масиви. Політравма в цьому масиві становить 60,77 %. На першому ранговому місці перебувають

постраждалі з тяжкістю пошкодження до 16 балів – 39,23 %, на другому – з тяжкістю 16-24 бали (35,41 %). Вкрай тяжка травма, більше 45 балів, становить тільки 3,83 % (останнє, п'яте рангове місце). Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показника становить 10,24, що свідчить про високу дисипацію розподілу масиви.

У групі постраждалих, які померли, на першому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю пошкодження більше 45 балів – 33,34 %, на другому ранговому місці – з тяжкістю 34-45 балів, 30,30 %, а найнижчу питому вагу мають постраждалі з тяжкістю у 16-24 бали (12,12 %). Коефіцієнт співвідношення максимального до мінімального показника становить 2,75, що вказує на низький рівень дисипації розподілу масиви. В цій групі також спостерігається лінійний тренд, але у дзеркальному відображенні загальної масиви.

За результатами проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між тяжкістю ушкодження та результатом перебігу травматичного процесу в постраждалих унаслідок ДТП існує позитивний ($\varphi^2 = 0,2815$), сильний ($C = 0,4686$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 68,11$), а вище викладені положення перебувають в межах поля вірогідності.

З метою верифікації впливу ознаки участі в русі на тяжкість пошкодження у постраждалих внаслідок ДТП, проведено аналіз розподілу масиви вивчення за цими ознаками. Результати аналізу наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Аналіз розподілу масиви вивчення за стандартизованою клінічною оцінкою тяжкості пошкодження NISS у групах за ознакою участі в русі

NISS, бали (якісна характеристика травми)	Водії			Пасажири			Пішоходи		
	% *	% **	ранг	% *	% **	ранг	% *	% **	ранг
До 16	45,13	42,04	1	40,24	37,50	1	14,63	18,18	2
16-24 (легка)	38,46	34,09	2	33,33	29,54	2	28,21	33,33	1
25-34 (середньої тяжкості)	30,00	13,64	3	42,50	19,32	3	27,50	16,67	3
35-44 (тяжка)	26,09	6,82	4	26,09	6,82	4	47,82	16,67	3
45-75 (вкрай тяжка, несумісна з життям)	15,79	3,41	5	31,58	6,82	4	52,63	15,15	4
Загалом		100,0			100,0			100,0	

Примітки: * % постраждалих у групі учасників руху; ** % постраждалих у групі тяжкості пошкодження

При аналізі даних табл. 2 встановлено, що серед водіїв на першому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю пошкодження до 16 балів (42,04 %), на другому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю 16-24 бали (34,09 %), а на останньому ранговому місці – постраждалі з у край тяжкою травмою більше 45 балів (3,41 %). Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показника становить 12,33, що вказує на високу дисипацію розподілу.

У групі учасників руху «пасажири» на першому ранговому місці, як і у водіїв, перебувають постраждалі з тяжкістю пошкодження (за шкалою NISS) до 16 балів (37,50 %), на другому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю 16-24 бали (29,54 %), на останньому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю 35-44 та 45-75 балів (по 6,82 %). Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показників становить 5,50, що свідчить про помірну дисипацію розподілу.

У групі пішоходів, на відміну від інших учасників руху, на першому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю пошкодження у 16-24 бали (33,33 %), на другому місці – постраждалі з тяжкістю пошкодження до 16 балів (18,18 %). На останньому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю пошкодження 45-75 балів (15,15 %). Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показника становить 2,2, що свідчить про низьку дисипацію розподілу масиву.

У групі постраждалих з тяжкістю пошкодження до 16 балів найбільшу питому вагу мають водії – 45,13 %, пасажери становлять 40,24 %, а найменша питома вага у пішоходів – 14,63 %. Коефіцієнт співвідношення максимального і мінімального показників становить 3,08. У групі постраждалих із тяжкістю пошкодження 16-24 бали найбільша питома вага спостерігається у водіїв – 38,46 %, а найменша також у пішоходів – 28,21 %. Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 1,37. Найбільшу питому вагу серед постраждалих з тяжкістю пошкодження 25-34 бали займають пасажери – 42,50 %, а найменшу мають пішоходи – 27,50 %. Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 1,55. У постраждалих із тяжкістю пошкодження 35-44 бали найбільшу питому вагу мають уже пішоходи – 47,82 %, а найменшу питому вагу мають водії та пасажери – по 26,09 %.

Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 1,83. У групі з тяжкістю пошкодження 45-75 балів найбільшу питому вагу мають також пішоходи – 52,63 %, а найменшу водії – 15,79 %. Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 3,33.

Враховуючи викладене вище встановлено, що між тяжкістю пошкодження та ознакою участі в русі в постраждалих унаслідок ДТП, існує вірогідний зв'язок, виражений у пішоходів та у постраждалих із показником тяжкості пошкодження більше 35 балів.

За результатами проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознакою участі в русі та тяжкістю пошкодження в постраждалих внаслідок ДТП існує позитивний ($\phi^2 = 0,0817$), помірний ($C = 0,2747$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 19,76$), а вищевикладені положення є в межах поля вірогідності.

З метою верифікації впливу тяжкості пошкодження на результат перебігу травматичного процесу в учасників руху нами був проведений інтегральний аналіз розподілу масиву вивчення за цими ознаками. З дидактичної точки зору розрахунки наведено в табл. 3-5.

Аналіз розподілу масиву водіїв за тяжкістю пошкодження та результатом перебігу травматичного процесу наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Аналіз масиву дослідження водіїв за тяжкістю пошкодження в результативних групах

NISS, бали (якісна характеристика травми)	Позитивний перебіг			Негативний перебіг			Загальний масив померлі	
	% *	% **	ранг	% *	% **	ранг	%	ранг
До 16	100,0	46,83	1	0	0	3	0	5
16-24 (легка)	93,33	35,44	2	6,67	22,22	2	5,13	4
25-34 (середньої тяжкості)	83,33	12,66	3	16,67	22,22	2	20,0	3
35-44 (тяжка)	50,0	3,80	4	50,0	33,34	1	43,48	2
45-75 (вкрай тяжка, несумісна з життям)	33,33	1,27	5	66,67	22,22	2	57,89	1
Загалом		100,0			100,0			

Примітки: * % постраждалих в групі за тяжкістю пошкодження; ** % постраждалих у результативній групі

За результатами табл. 3 встановлено, що серед водіїв, які вижили, найчастіше зустрічаються ушкодження з тяжкістю до 16 балів – 46,83 %, на другому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю пошкодження 16-24 бали (35,44 %). На останньому ранговому місці перебувають водії з тяжкістю пошкодження 45-75 балів (1,27 %). Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 36,87, що вказує на високу дисипацію розподілу. Крім того, простежується чіткий лінійний тренд зменшення питомої ваги постраждалих за зростанням показника тяжкості пошкодження.

У постраждалих, які загинули внаслідок дорожньо-транспортної травми, найбільшу питому вагу мають постраждалі з показником тяжкості пошкодження 35-44 бали (33,34 %), а другому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю пошкодження 16-24, 25-34 та 45-75 балів (по 22,22 %). Летальність не зафіксована у постраждалих з показником тяжкості пошкодження до 16 балів. Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 1,5, що вказує на незначну дисипацію розподілу. На відміну від масиву тих, що вижили, у масиві загиблих не спосте-

рігається тренд синхронізації показників тяжкості постраждалих і питомої ваги постраждалих.

З іншого боку, в постраждалих унаслідок ДТП найбільша летальність зафіксована у групі з тяжкістю пошкодження 45-75 балів. Також висока летальність – 50,00 % – спостерігається у групі з тяжкістю пошкодження 35-44 бали, що за якісною характеристикою відповідає тяжкій травмі. Найменша летальність зафіксована у групі постраждалих з тяжкістю 16-24 бали – 6,67 %. Тобто за зростанням показника тяжкості пошкодження летальність постраждалих унаслідок ДТП збільшується.

Вищевикладене вказує на безумовний вплив тяжкості пошкодження у водіїв на результат перебігу травматичного процесу.

За результатами проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознаками тяжкості пошкодження та результатом перебігу травматичного процесу в травмованих водіїв існує позитивний ($\varphi^2 = 0,2945$), сильний ($K = 0,4770$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 25,92$), а вищевикладені положення перебувають у межах поля вірогідності.

Результати аналізу розподілу масиву пасажирів за ознакою тяжкості пошкодження в результативних групах наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Аналіз розподілу масиву пасажирів за тяжкістю пошкодження в результативних групах

NISS, бали (якісна характеристика травми)	Позитивний перебіг			Негативний перебіг			Загальний масив летальність	
	% *	%**	ранг	% *	%**	ранг	%	ранг
До 16	100,0	42,85	1	0	0	4	0	5
16-24 (легка)	96,15	32,47	2	3,85	9,09	3	5,13	4
25-34 (середньої тяжкості)	82,35	18,18	3	17,65	27,27	2	20,0	3
35-44 (тяжка)	50,00	3,90	4	50,00	27,27	2	43,48	2
45-75 (вкрай тяжка, несумісна з життям)	33,33	2,6	5	66,67	36,37	1	57,89	1
Загалом		100,0			100,0			

Примітки: * % постраждалих в групі за тяжкістю пошкодження; ** % постраждалих у результативній групі

При аналізі даних табл. 4 встановлено, що у пасажирів, які вижили, простежується чіткий лінійний тренд синхронізації показників тяжкості пошкодження, а саме – зниження питомої ваги постраждалих зі зростанням показника тяжкості пошкодження. У постраждалих, які загинули, також простежується чіткий лінійний тренд, але такий тренд має дзеркальне відображення масиву пасажирів, що вижили.

В результативній групі з позитивним результатом перебігу травматичного процесу на першому ранговому місці перебувають пасажирів з тяжкістю пошкодження до 16 балів – 42,85 %, на другому ранговому місці – пасажирів з тяжкістю 16-24 бали (32,47 %), а найнижчу питому вагу (п'яте рангове місце) мають пасажирів з тяжкістю пошкодження 45-75 балів (2,60) %. Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 16,48, що вказує на високу дисипацію розподілу в пасажирів.

У результативній групі з негативним результатом перебігу травматичного процесу на першому ранговому місці перебувають пасажирів з тяжкістю пошкодження 45-75 бали (36,37 %), на другому ранговому місці – з тяжкістю пошкодження 25-34 та 35-44 бали по (27,27 %). На останньому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю 16-24 бали (9,09 %).

Водночас у пасажирів з тяжкістю пошкодження за шкалою NISS до 16 балів летальність не спостерігалася. Найнижча летальність зафіксована у групі постраждалих з тяжкістю пошкодження 16-24 бали – 3,85 %. У пасажирів з тяжкістю пошкодження 25-34 бали летальність становить 17,65 %, що на 2,35 % в абсолютному значенні інтенсивного показника менше за показник летальності в загальному масиві. У пасажирів з тяжкістю пошкодження за NISS 35-44 бали показник летальності становить 50,0 %, що на 6,52 % більше в абсолютному значенні інтенсивного показника за показник летальності у загального масиву. У пасажирів з показником тяжкості пошкодження 45-75 балів летальність становить 66,67 %, що на 8,78 % в абсолютному значенні інтенсивного показника більше за показник летальності у загальному масиві.

Встановлено, що існує безумовний вплив тяжкості пошкодження у пасажирів на виникнення результату перебігу травматичного процесу, водночас летальність у групах з пошкодженнями 35-44 та 45-75 балів є вищою за показник у загальному масиві.

За результатами проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознакою «тяжкість пошкодження» та результатом перебігу травматичного процесу в групі пасажирів існує позитивний

($\phi^2 = 0,3490$), сильний ($C = 0,5087$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 30,72$), а вищевикладені положення перебувають у межах поля вірогідності.

Результати аналізу розподілу масиву пішоходів за ознакою тяжкості пошкодження наведено в табл. 5.

Таблиця 5

Аналіз розподілу масиву пішоходів за тяжкістю пошкодження в результативних групах

NISS, бали (якісна характеристика травми)	Позитивний перебіг			Негативний перебіг			Загальний масив летальність	
	% *	%**	ранг	% *	%**	ранг	%	ранг
До 16	100,0	22,65	2	0,0	0	5	0	
16-24 (легка)	95,45	39,62	1	4,55	7,69	4	5,13	
25-34 (середньої тяжкості)	72,73	15,09	3	27,27	23,08	3	20,0	
35-44 (тяжка)	63,64	13,21	4	36,36	30,77	2	43,48	
45-75 (вкрай тяжка, несумісна з життям)	50,00	9,43	5	50,00	38,46	1	57,89	
Загалом		100,0			100,0			

Примітки: * % постраждалих у групі за тяжкістю пошкодження; ** % постраждалих у результативній групі

При аналізі даних табл. 5 встановлено, що у пішоходів, які вижили, на першому ранговому місці перебувають пошкодження з тяжкістю за NISS 16-24 бали – 39,62 %, на другому ранговому місці – пішоходи з тяжкістю до 16 балів (22,65 %). На останньому ранговому місці за питомою вагою перебувають пішоходи з тяжкістю пошкодження 45-75 балів (9,43 %). Коефіцієнт співвідношення максимального до мінімального показників становить 4,2, що вказує на помірну дисипацію розподілу у пішоходів, що вижили.

У результативній групі з негативним перебігом травматичного процесу в пішоходів на першому ранговому місці перебувають постраждалі з тяжкістю пошкодження 45-75 бали (38,46 %). На другому ранговому місці – постраждалі з тяжкістю пошкодження 35-44 бали (30,77 %). На останньому ранговому місці у померлих пішоходів – постраждалі з тяжкістю пошкодження 16-24 бали (7,69 %). Коефіцієнт співвідношення показників максимального до мінімального становить 5,0, що вказує також на помірну дисипацію розподілу масиву померлих пішоходів. На відміну від пішоходів, що вижили, у померлих наявний чіткий тренд синхронізації показників тяжкості пошкодження і питомої ваги постраждалих, а саме – зростання питомої ваги померлих пішоходів зі зростанням показника тяжкості.

Водночас в групі пішоходів з тяжкістю пошкодження до 16 балів летальність не зафіксовано. У пішоходів з тяжкістю пошкодження 16-24 бали летальність становить 4,55 %, що на 0,58 % в абсолютному значенні інтенсивного показника менше за показник летальності в загальному масиві. У пішоходів з тяжкістю пошкодження за шкалою NISS 25-34 бали летальність становить 27,27 %, що на 7,27 % в абсолютному значенні інтенсивного показника більше за показник летальності

в загальному масиві. У пішоходів, які отримали травму з тяжкістю пошкодження 35-44 бали показник летальності склав 36,36 %, що на 7,12 % в абсолютному значенні інтенсивного показника менше за показник летальності в загальному масиві. Летальність у постраждалих з тяжкістю пошкодження 45-75 балів – найвища й становить 50,00 %, що на 7,89 % в абсолютному значенні інтенсивного показника менше за показник летальності в загальному масиві.

Враховуючи дані, наведені вище, встановлено, що є безумовний вплив тяжкості пошкодження на результат перебігу травматичного процесу в пішоходів.

За результатами проведеного поліхоричного аналізу встановлено, що між ознаками тяжкості пошкодження та результатом перебігу травматичного процесу в групі «пішоходи» існує позитивний зв'язок ($\phi^2 = 0,2163$), сильний ($C = 0,4217$) та вірогідний зв'язок ($\chi^2 = 14,27$), а вищевикладені положення перебувають у межах поля вірогідності.

Узагальнюючи дані оцінки тяжкості пошкодження у постраждалих внаслідок ДТП за стандартизованою системою оцінки NISS, можна стверджувати, що дорожньо-транспортна травма переважно є відносно не тяжкою (до 34 балів). Показник летальності в загальному масиві постраждалих становить 11,20 %. Летальність характерна як для постраждалих з тяжкими та вкрай тяжкими пошкодженнями, так і з пошкодженнями середньої тяжкості – 35-44 бали (в цьому випадку це пов'язано з недостатнім рівнем надання медичної допомоги за своєчасністю, обсягом та якістю).

Висновки. 1. Для постраждалих унаслідок ДТП в умовах обласного міста в цілому характерна відносно нетяжка травма до 34 балів – 82,65 %, причому травма до 16 балів становить 33,89 %. 2. Встановлено наявність залежності тяжкості пошкодження від оз-

наки участі в русі, найтяжчі травми отримують пішоходи (питома вага тяжкої та вкрай тяжкої травми – 31,82 %), найменші – водії (10,23 %). 3. Встановлено вірогідний вплив тяжкості пошкодження в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних пригод на виникнення результату перебігу травматичного процесу, і такий вплив найбільш виражений у пішоходів та водіїв. 4. Встановлено, що тяжкість пошкодження в постраждалих унаслідок дорожньо-транспортних

пригод в умовах обласного міста вірогідно залежить від участі в русі та є суттєвим фактором виникнення летальності.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому є доцільність та необхідність проведення ризикорієнтованого аналізу із визначенням та верифікацією клінічних результативних ризиків у постраждалих унаслідок ДТП в умовах обласного міста.

Список використаної літератури

1. Masoumi K, Forouzan A, Barzegari H, Asgari Darian A, Rahim F, Zohrevandi B, Nabi S. Effective Factors in Severity of Traffic Accident-Related Traumas; an Epidemiologic Study Based on the Haddon Matrix. *Emerg (Tehran)*. 2016 Spring;4(2):78-82.
2. Гур'єв СО, Кушнір ВА, Соловійов ОС. Клініко-анатомічна характеристика дорожньо-транспортної травми в умовах мегаполіса. Повідомлення друге: анатомічна верифікація пошкоджень. *UJCS [інтернет]*. 30, Грудень 2022 [цит. за 06, Вересень 2023];89(11-12):28-3. доступний у: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1059>.
3. Гур'єв СО, Кушнір ВА. Клініко-анатомічна характеристика дорожньо-транспортної травми в умовах мегаполіса. Повідомлення перше: обсяг ураження. *UJCS [інтернет]*. 23, Жовтень 2022 [цит. за 06, Вересень 2023];89(9-10):29-3. доступний у: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1048>.
4. Hareru HE, Negassa B, Kassa Abebe R, Ashenafi E, Zenebe GA, Debela BG, et al. The epidemiology of road traffic accidents and associated factors among drivers in Dilla Town, Southern Ethiopia. *Front Public Health*. 2022 Nov 10;10:1007308. doi: 10.3389/fpubh.2022.1007308.
5. Javali RH, Krishnamoorthy, Patil A, Srinivasarangan M, Suraj, Sriharsha. Comparison of Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Revised Trauma Score and Trauma and Injury Severity Score for Mortality Prediction in Elderly Trauma Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Feb;23(2):73-7. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23120.
6. Tepas JJ, Mollitt DL, Talbert JL, Bryant M. The pediatric trauma score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg*. 1987 Jan;22(1):14-8. doi: 10.1016/s0022-3468(87)80006-4.
7. Palmer C. Major trauma and the injury severity score-where should we set the bar? *Annu Proc Assoc Adv Automot Med*. 2007;51:13-29.
8. Agudelo-Ledezma HH, Ruiz-Mazuera LC, Valencia-Amaya N, Bravo-Realpe KA, Hurtado-Burbano YV, Cabrera-Correal MC, et al. Rendimiento de escalas de trauma ISS, NISS y RTS en accidentes de tránsito para predecir mortalidad en un hospital de alta complejidad. *Rev Colomb Cir*. 2022;37:640-51. <https://doi.org/10.30944/20117582.2200>.
9. Dong S, Khattak A, Ullah I, Zhou J, Hussain A. Predicting and Analyzing Road Traffic Injury Severity Using Boosting-Based Ensemble Learning Models with SHAPley Additive ex Planations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):2925. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052925>.
10. Gebresenbet RF, Aliyu AD. Injury severity level and associated factors among road traffic accident victims attending emergency department of Tirunesh Beijing Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A cross sectional hospital-based study. *PLoS One*. 2019 Sep 26;14(9): e0222793. doi: 10.1371/journal.pone.0222793.
11. Dehouche N. The injury severity score: an operations perspective. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Feb 20;22(1):48. doi: 10.1186/s12874-022-01528-6.
12. Reuben Tamakloe J, Hong J, Kim DP. Factors affecting fatal PTW at-fault crash outcome metrics at intersections and non-intersections in South Korea. *Journal of Transportation Safety & Security*. 2022;0(0):1-36.
13. Febres JD, García-Herrero S, Herrera S, et al. Influence of seat-belt use on the severity of injury in traffic accidents. *Eur. Transp. Res. Rev*. 2020;12:9. <https://doi.org/10.1186/s12544-020-0401-5>.
14. Beck LF, Kresnow MJ, Bergen G. Belief about seat belt use and seat belt wearing behavior among front and rear seat passengers in the United States. *J Safety Res*. 2019 Feb;68:81-88. doi: 10.1016/j.jsr.2018.12.007.
15. Гур'єв СО, Кушнір ВА, Гребенюк ВІ, Більцан ОВ. Клініко-епідеміологічна характеристика дорожньо-транспортної травми в умовах обласного міста. Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22,1(83):9-14. Doi:10.24061/1727-4338.

References

1. Masoumi K, Forouzan A, Barzegari H, Asgari Darian A, Rahim F, Zohrevandi B, Nabi S. Effective Factors in Severity of Traffic Accident-Related Traumas; an Epidemiologic Study Based on the Haddon Matrix. *Emerg (Tehran)*. 2016 Spring;4(2):78-82.
2. Hur'yev SO, Kushnir VA, Solovyov OS. Kliniko-anatomichna kharakterystyka dorozhn'o-transportnoyi travmy v umovakh mehapolisa. Povidomlennya druhe: anatomichna veryfikatsiya poshkodzhen'. *UJCS [internet]*. 30, Hruden' 2022 [tsyt. za 06, Veresen' 2023];89(11-12):28-3. dostupnyy u: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1059>. [in Ukrainian].
3. Hur'yev SO, Kushnir VA. Kliniko-anatomichna kharakterystyka dorozhn'o-transportnoyi travmy v umovakh mehapolisa Povidomlennya pershe: obsyah urazhennya. *UJCS [internet]*. 23, Zhovten' 2022 [tsyt. za 06, Veresen' 2023];89(9-10):29-3. dostupnyy u: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/1048>. [in Ukrainian].
4. Hareru HE, Negassa B, Kassa Abebe R, Ashenafi E, Zenebe GA, Debela BG, et al. The epidemiology of road traffic accidents and associated factors among drivers in Dilla Town, Southern Ethiopia. *Front Public Health*. 2022 Nov 10;10:1007308. doi: 10.3389/fpubh.2022.1007308.
5. Javali RH, Krishnamoorthy, Patil A, Srinivasarangan M, Suraj, Sriharsha. Comparison of Injury Severity Score, New Injury Severity Score, Revised Trauma Score and Trauma and Injury Severity Score for Mortality Prediction in Elderly Trauma Patients. *Indian J Crit Care Med*. 2019 Feb;23(2):73-77. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23120.
6. Tepas JJ, Mollitt DL, Talbert JL, Bryant M. The pediatric trauma score as a predictor of injury severity in the injured child. *J Pediatr Surg*. 1987 Jan;22(1):14-8. doi: 10.1016/s0022-3468(87)80006-4.
7. Palmer C. Major trauma and the injury severity score-where should we set the bar? *Annu Proc Assoc Adv Automot Med*. 2007;51:13-29.
8. Agudelo-Ledezma HH, Ruiz-Mazuera LC, Valencia-Amaya N, Bravo-Realpe KA, Hurtado-Burbano YV, Cabrera-Correal MC, et al. Rendimiento de escalas de trauma ISS, NISS y RTS en accidentes de tránsito para predecir mortalidad en un hospital de alta complejidad. *Rev Colomb Cir*. 2022;37:640-51. <https://doi.org/10.30944/20117582.2200>.
9. Dong S, Khattak A, Ullah I, Zhou J, Hussain A. Predicting and Analyzing Road Traffic Injury Severity Using Boosting-Based Ensemble Learning Models with SHAPley Additive ex Planations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(5):2925. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052925>.
10. Gebresenbet RF, Aliyu AD. Injury severity level and associated factors among road traffic accident victims attending emergency department of Tirunesh Beijing Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A cross sectional hospital-based study. *PLoS One*. 2019 Sep 26;14(9): e0222793. doi: 10.1371/journal.pone.0222793.
11. Dehouche N. The injury severity score: an operations perspective. *BMC Med Res Methodol*. 2022 Feb 20;22(1):48. doi: 10.1186/s12874-022-01528-6.
12. Reuben Tamakloe J, Hong J, Kim DP. Factors affecting fatal PTW at-fault crash outcome metrics at intersections and non-intersections in South Korea. *Journal of Transportation Safety & Security*. 2022;0(0):1-36.
13. Febres JD, García-Herrero S, Herrera S, et al. Influence of seat-belt use on the severity of injury in traffic accidents. *Eur. Transp. Res. Rev*. 2020;12:9. <https://doi.org/10.1186/s12544-020-0401-5>.
14. Beck LF, Kresnow MJ, Bergen G. Belief about seat belt use and seat belt wearing behavior among front and rear seat passengers in the United States. *J Safety Res*. 2019 Feb;68:81-88. doi: 10.1016/j.jsr.2018.12.007.
15. Hur'yev SO, Kushnir VA, Hrebenyuk VI, Bil'tsan OV. Kliniko-epidemiolohichna kharakterystyka dorozhn'o-transportnoyi travmy v umovakh oblasnoho mista. *Klinichna ta eksperymental'na patolohiya*. 2023;22,1(83):9-14. Doi:10.24061/1727-4338. [in Ukrainian].

**ANALYSIS OF CLINICAL AND ANATOMICAL CHARACTERISTICS
OF TRAFFIC INJURIES IN THE CONDITIONS OF THE REGIONAL CITY.
REPORT THREE: SEVERITY OF DAMAGE**

Abstract. Road traffic injury, like other types of traumatic injuries, has a rather complex clinical characteristic and is multicomponent. The purpose of the study: To verify and form the clinical characteristics of injuries in victims of traffic accidents in the conditions of a regional city.

Material and methods. A retrospective analysis of 242 cases of victims who were injured as a result of a traffic accident and were treated in the emergency medical hospital of Chernivtsi from 2019 to 2020 was conducted. The research array was formed by the method of irreversible randomization using the methodology of random numbers.

The results. As a result of the study, it was found that in the conditions of the regional city, 66.11 % of the victims of road accidents receive an injury with a severity of damage of more than 16 points according to the standardized scoring system NISS, i.e. polytrauma. In the general array of the study, the highest mortality rate was recorded in victims with an injury severity of 45-75 points and 34-45 points (33.34 % and 30.30 %, respectively). Among drivers, damage with a severity of up to 24 points according to the standardized scoring system NISS (light injury) is 76.13 %, among passengers – 67.04 %, and among pedestrians – 51.51 %. Severe (35-44 points) and extremely severe injury (45-75 points) together have the same weight: for drivers – 10.23 %, for passengers – 13.64 %, for pedestrians – 31.82 %, i.e. pedestrians receive more serious injuries, and the sign of participation in traffic has a probable influence on the severity of injuries in victims of traffic accidents. Pedestrian survivors have the highest number of injuries with NISS severity of 16-24 points – 39.62 %, drivers and passengers – up to 16 points (46.83 % and 42.85 %, respectively). In the array of dead pedestrians and passengers, the highest specific weight is given to victims with a severity of 45-75 points (38.46 % and 36.37 %, respectively), and drivers with a severity of damage of 35-44 points – 33.34 %, that is, a sign of participation in traffic and the severity of damage have a probable influence on the occurrence of a negative result of the course of the traumatic process.

Conclusions. For the victims of road accidents in the conditions of the regional city, in general, a relatively mild injury is characteristic – up to 34 points, 82.65 %, and an injury up to 16 points is 33.89 %. It was established that the severity of damage depends on the sign of participation in traffic: the most severe injuries are sustained by pedestrians (specific weight of severe and extremely severe injuries – 31.82 %), the least severe – drivers, 10.23 %. It was established that the severity of damage in victims of traffic accidents in the conditions of a regional city obviously depends on participation in traffic and is a significant factor in the occurrence of mortality.

Key words: traffic accident, traffic injury, severity of damage, regional city.

Відомості про авторів:

Гур'єв Сергій Омелянович – доктор медичних наук, професор, заступник директора з наукової роботи Державного закладу «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ;

Кушнір Віталій Андрійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри домедичної підготовки Інституту державного управління та наукових досліджень з цивільного захисту, м. Київ;

Гребенюк Володимир Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2 закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Guryev Serhiy O. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy director for scientific work of the State Institution «Ukrainian Scientific and Practical Center of Emergency Medical Aid and Disaster Medicine of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv;

Kushnir Vitaly A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the pre-medical training department of the Institute of Public Administration and Scientific Research on Civil Protection, Kyiv;

Hrebenyuk Volodymyr I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery No. 2 of the higher education institution of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 20.06.2023 р.

Рецензент – проф. Р. І. Сидорчук (Чернівці)

УДК 611.715.4-055.1/2:572.73
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.26

О. М. Войницька

*Кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О. Ю. Вовк)
Харківського національного медичного університету, м. Харків*

КРАНІОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТІМ'ЯНИХ КІСТОК СКЛЕПІННЯ ЧЕРЕПА ЛЮДИНИ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ ТА КРАНІОТИПУ

Резюме. Постійний розвиток сучасної нейрохірургії та підвищення вимог до виконання оперативних доступів, що виконуються через кістки склепіння черепа, призводить до формування нових запитів до науковців-морфологів щодо деталізації та уточнення краніометричної характеристики будь-якої структури кісткової основи голови, у тому числі, тім'яних кісток, як одних з найбільших та формоутворювальних елементів всього черепа. Метою нашого дослідження є встановлення краніометричних особливостей тім'яних кісток черепа людини зрілого віку з урахуванням статі та певних різновидів краніотипу. Проведене дослідження виконано на 82 кісткових препаратах, включаючи ізольовані тім'яні кістки, а також 48 томограм, отриманих при обстеженні пацієнтів. В основу встановлення краніотипу покладено основний принцип – обчислення черепного індексу, який дозволяє класифікувати анатомічні об'єкти за формами будови голови. Для проведення статистичного аналізу нами використовувалися програми Statistica 13.5.0.17 (trial version) та Microsoft Excel корпоративного пакету MS 365. Для виявлення існуючих краніометричних особливостей будови тім'яних кісток було отримано дані щодо довжини та ширини кістки, проведено статистичний аналіз цих параметрів, встановлено краніотип кожного об'єкта, встановлено існуючі закономірності та описані притаманні діапазони.

Ключові слова: тім'яна кістка, склепіння черепа, індивідуальна анатомічна мінливість, краніотип.

Краніометрія склепіння черепа, завжди викликала зацікавленість великої кількості науковців-морфологів, ця ділянка є вкрай важливою з позиції виконання безлічі нейрохірургічних втручань при проведенні доступів до внутрішньочерепних структур [1-4]. Тім'яна кістка як одна з найбільших структур мозкового відділу черепа має значну залежність від встановленого краніотипу, при цьому існують певні діапазони змін основних лінійних параметрів, що підтверджується дослідженнями ряду авторів [5-10]. У сучасній морфології, увага надається прижиттєвому дослідженню анатомічних структур, в тому числі кісток черепа людини, що стає можливим за використанням новітніх систем інструментального дослідження [11-13]. Аналізуючи певну кількість інформаційних джерел, як класичних так й сучасних, ми прийшли до

висновку що вкрай недостатньо висвітлено питання деталізації краніометричної характеристики тім'яних кісток з позиції поєднання класичних та сучасних методик, з урахуванням краніотипу та статі.

Мета дослідження: встановлення краніометричних особливостей основних лінійних параметрів тім'яних кісток людини зрілого віку залежно від гендеру та існуючого краніотипу.

Матеріал і методи. Дослідження виконано на 82 кісткових препаратах, включаючи ізольовані тім'яні кістки, а також 48 томограмах, отриманих при обстеженні пацієнтів. В основу встановлення краніотипу покладено основний принцип – обчислення черепного індексу, який дозволяє класифікувати анатомічні об'єкти за формами будови голови.

Черепний індекс обчислюється за формулою:

$$\text{Ind}_{\text{чер}} = \frac{\text{ширина черепа (eu-eu)}}{\text{довжина черепа (g-or)}} \times 100$$

Відповідно до отриманих показників черепного індексу: до 74,9 складають групу доліхокранів; при 75,0-79,9 – мезокранів, при 80 і > – брахікранів. У зв'язку з цим нами виділяється доліхо-, мезо- і брахікранічна форма черепа, яка зумовлює

тип будови склепіння черепа (тобто мозкового відділу черепа).

Для проведення статистичного аналізу нами використовувалися програми Statistica 13.5.0.17 (trial version) та Microsoft Excel корпоративного па-

кету MS 365. Для кожної вибірки встановлювали: – середнє арифметичне; σ^2 – середнє квадратичне відхилення; m – помилка середнього арифметичного та інтервал варіативності. У нашій роботі проводилась морфометрія результатів досліджень проведених на комп'ютерному томографі, частина матеріалу досліджена за допомогою віртуального анатомічного столу Anatomage table, що розміщений на базі кафедри анатомії людини ХНМУ зі встановленою програмою Launching Table 6.0 Application.

Результати дослідження та їх обговорення.

Відповідно до наших даних парна тім'яна кістка є основоположною структурою склепіння черепа, а також всього мозкового черепа людини. При цьому, вона здійснює сполучну роль між лобовою і потиличною кістками, формуючи ступінь виразності овальності та опуклості склепіння черепа. Залежно від існуючого діапазону індивідуальної

анатомічної мінливості форми і розмірів голови, а, відповідно, черепа, відзначаються характерні типи будови тім'яних кісток.

Так, відповідно до цього, встановлено, що поздовжні та поперечні розміри мають певні межі мінливості у чоловіків і жінок зрілого віку.

У розумінні індивідуальної мінливості будови тім'яних кісток необхідно враховувати особливості основних індексів (показників) черепа і його параметрів (табл. 1).

Відповідно до нашої географічною зоною і, відповідно, до отриманих значень краніометричних досліджень, встановлено, що існує певний розмах індивідуальних параметрів мозкового відділу черепа людини зрілого віку.

Ці дані, що виражені статистичними розрахунками, проведеними у нашому дослідженні представлені у таблиці 2.

Таблиця 1

Діапазон краніометричних показників черепа людини зрілого віку (в мм)

Форма черепа		Брахікрани	Мезокрани	Доліхокрани
Дослід. показник				
Довжина черепа	чол.	163-185	168-188	187-202
	жін.	160-184	166-186	186-198
Ширина черепа	чол.	138-157	129-150	134-148
	жін.	136-155	127-148	132-146
Індекс черепа	чол.	81,8-92,6	75,8-79,5	72,2-74,8
	жін.	81,4-91,3	75,1-78,8	70,6-74,2

Таблиця 2

Статистичні показники черепного індексу людини зрілого віку

Статистичний показник			σ^2	m	Інтервал варіативності
Форма черепу					
Брахікрани	чол.	84,86	3,30	0,8842	11,4
	жін.	82,78	2,88	0,7976	10,8
Мезокрани	чол.	77,74	1,74	0,6184	4,6
	жін.	76,64	1,70	0,6072	4,2
Доліхокрани	чол.	73,68	1,56	0,6402	4,0
	жін.	72,50	1,52	0,6086	3,8

Наведена таблиця 2 свідчить про те, що для брахіморфного типу будови черепа і, відповідно, його склепіння, характерний найбільший інтервал розмаху варіант черепного індексу (11,4-10,8) залежно від статі, який досягає значень більше 80,0 (= 84,86; 82,78).

У людей з мезокранічним типом черепа інтервал варіацій зменшується майже в два рази (4,6-4,2) при значеннях більше 75,0 (77,74 і 76,64). Для людей з доліхокранічною будовою черепа так само характерна амплітуда варіативних значень черепного індексу в межах 4,0-3,8 при зниженні його значень (= 73,68 і = 72,50). Відповідно до цього існує діапазон і амплітуда черепного індексу, що підтверджується отриманими значеннями сигмаль-

ного відхилення. Отже, у брахікранів даного віку залежно від статі $\sigma = 3,30$ і $\sigma = 2,88$, а у мезокранів – $\sigma = 1,74$ і $1,70$ і доліхокранів – $\sigma = 1,56$ і $\sigma = 1,52$. Це пояснює важливий аргумент, що у людей зрілого віку, які проживають в східно-європейській частині України, переважає брахіморфна статура з вираженою брахіцефалією та брахікранією.

При цьому можна стверджувати, що для людей зрілого віку нашої географічної зони характерна виражена круглоголовість (широкоголовість), пов'язана з переважанням конкретних параметрів голови і черепа. Останнє пояснюється генетичними ознаками ендоморфного походження населення нашої географічної зони і відповідного са-

мого типу – ендоморф (по Шелдону) і брахіморф (по Шевкуненко). На ряду з цим встановлено, що існує виражений діапазон мінливості розмірів тим'яних кісток людини зрілого віку (табл. 3).

Проведена краніометрія показала, що довжина тим'яних кісток, а точніше передньо-задній розмір (ПЗ розмір) у чоловіків коливається в межах від 106,0 мм до 152,0 мм праворуч та від 108,0 мм до 148,0 мм ліворуч. Відповідно, у жінок зрілого віку довжина коливається в межах від 103,7 мм до 148,6 мм (справа) та від 104,5 мм до 144,5 мм (зліва). Ширина (верхньо-нижній розмір) тим'яних кісток варіює у чоловіків даного віку від 105,0 мм до 135,0 мм, а у жінок від 92,2 мм до 131,2 мм незалежно від сторони черепа.

З урахуванням статевих відмінностей слід відзначати наявність асиметричності тим'яних кісток і особливо їх горбистості, яка локалізується між відміченими краніометричними точками склепіння черепа на рисунку 1.

Залежно від варіації довжини та ширини відбувається формування тим'яних кісток при крайніх типах будови голови та черепа. Так, для брахіокранів (брахіцефалів) характерні збільшені широтні показники, а для доліхокранів (доліхоцефалів) повздовжні.

Поряд з цим встановлені статистичні значення наших остеометричних досліджень тим'яних кісток (табл. 4).

Таблиця 3

Діапазон мінливості краніометричних показників тим'яних кісток людини зрілого віку (в мм)

Дослід. параметр		Довжина кістки		Ширина кістки	
		справа	зліва	справа	зліва
Брахіокрани	чол.	106,0-131,0	108,0-133,0	109,0-135,0	111,0-131,0
	жін.	103,7-118,0	104,5-119,0	98,0-131,2	92,2-128,0
Мезокрани	чол.	125,0-140,0	132,0-139,0	116,0-130,0	118,0-128,0
	жін.	123,0-137,8	130,5-138,0	112,0-122,0	113,0-123,5
Доліхокрани	чол.	121,5-152,0	124,0-148,0	105,0-126,0	106,0-121,0
	жін.	118,3-148,6	120,0-144,5	102,0-118,0	103,0-116,0



Рис. 1. Зовнішній вигляд краніометричних точок загально-прийнятих у медичній краніології

Таблиця 4

Статистичні показники довжини тим'яних кісток людини зрілого віку

Форма черепа		Брахіокрани		Мезокрани		Доліхокрани	
		чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
Справа	Діапазон	106,0-131,0	103,7-118,0	125,0-140,0	123,0-137,0	121,5-152,0	118,3-148,6
		125,9	110,0	137,5	129,5	141,8	138,0
	σ	0,58	0,72	0,66	0,77	0,81	0,78
	m	0,18	0,24	0,21	0,11	0,22	0,23
Зліва	Діапазон	108,0-133,0	104,5-119,0	132,0-139,0	130,5-138,0	130,5-138,0	120,0-144,5
		124,6	111,4	136,1	128,2	139,7	134,5
	σ	0,64	0,58	0,46	0,73	0,76	0,58
	m	0,18	0,22	0,31	0,19	0,14	0,19

Чітко видно, що довжина тім'яних кісток має більше значення у людей з доліхоцефалічною формою черепа, при цьому, досягає у чоловіків зрілого віку = 141,8 мм (праворуч) та = 139,7 мм (ліворуч), у жінок відповідно = 138,0 мм (праворуч), = 134,5 мм (ліворуч). Середнє значення довжини тім'яної кістки характерні для людей з мезокранічною формою черепа = 137,5 мм (праворуч), = 136,1 мм (ліворуч), що виявлено у чоловіків, відповідно, = 129,5 мм (праворуч), = 128,2 мм (ліворуч) у жінок. Довжина тім'яної кістки у представників з брахіцефалічною формою черепа не перевищує у чоловіків = 125,9 мм (справа),

= 124,6 мм (зліва) і у жінок = 110,0 мм (праворуч), = 111,4 мм (ліворуч).

Отже, при відповідній брахіцефалізації голови і брахікранії черепа відзначається виражена брахіцефалізація основного поздовжнього параметра тім'яних кісток. При цьому відбувається округлення і вкорочення поздовжніх ознак голови і черепа, що позначається на формі і розмірах досліджуваного анатомічного об'єкта.

Іншим важливим показником є ширина тім'яних кісток, статистичний аналіз цього параметру, представлено в таблиці 5.

Таблиця 5

Статистичні показники ширини тім'яних кісток людини зрілого віку

Форма черепа		Брахікрани		Мезокрани		Доліхокрани	
		чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
Справа	Діапазон	109,0-135,0	98,0-131,2	116,0-130,0	112,0-122,0	105,0-126,0	102,0-118,0
		126,0	116,5	118,5	112,0	112,8	108,0
	σ	0,72	0,68	0,81	0,59	0,63	0,67
	m	0,12	0,14	0,21	0,19	0,22	0,31
Зліва	Діапазон	111,0-131,0	92,0-128,2	118,0-128,0	113,0-123,5	106,0-121,0	103,0-116,0
		125,0	114,8	116,0	110,0	114,0	107,5
	σ	0,67	0,57	0,53	0,49	0,78	0,71
	m	0,19	0,16	0,21	0,22	0,28	0,18

Відповідно з нашими дослідженнями ширина тім'яних кісток у людей зрілого віку досягає максимальних значень у брахіцефалів: чоловіків = 126,0 мм (праворуч), = 125,0 мм (ліворуч); у жінок, відповідно, = 116,5 мм (праворуч), = 114,8 мм (ліворуч). У мезоцефалів спостерігається незначне зменшення даного параметра у чоловіків = 118,5 мм (праворуч), = 116,0 мм (ліворуч); у жінок, відповідно, = 112,0 мм (праворуч), = 110,0 мм (ліворуч). У доліхоцефалів відмічається найбільше зменшення ширини, так, у чоловіків до = 112,8 мм (праворуч), = 114,0 мм (ліворуч); у жінок, відповідно, = 108,0 мм (праворуч) = 107,5 мм (ліворуч), що пояснюється переважанням у них загального поздовжнього параметра черепа з певним ступенем зменшення поперечного. Останній знаходиться в прямій залежності від описаних для соматотипів будови людини і відповідності доліхоморфності до екоморфів, тобто схильних до високого росту, подовження голови і її висоти.

Отже, встановлено, що основні лінійні розміри тім'яної кістки в повній мірі залежать від загальної довжини мозкового відділу черепа, тобто відстані між краніологічною точкою glabella (gl) до точки opistocranium (ops), та розрахованого черепного індексу, який має характерну тенденцію збільшення довжини від брахікранів, до мезо- та доліхокранів, та значеннями ширини черепа (відстань

між точками тім'яних горбів – eu-eu₁), які мають зі встановленим індексом зворотній зв'язок. Це схематично представлено на рисунку 2.

Висновки. 1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що довжина тім'яних кісток поступово збільшується від людей з брахіцефальною (брахікранічною) формою голови та черепа: = 125,9 мм (справа) та = 124,6 мм (зліва) у чоловіків і = 110,0 мм (справа) та = 111,4 мм (зліва) у жінок; з мезоцефалічною (мезокранічною) формою: = 137,5 мм (справа) та = 136,1 мм (зліва) у чоловіків та = 129,5 мм (справа) та = 128,2 мм (зліва) у жінок; з максимальними значеннями у людей з доліхоцефальною (доліхокранічною) формою: = 141,8 мм (справа) та = 139,7 мм (зліва) у чоловіків та = 138,0 мм (справа) та = 134,5 мм (зліва) у жінок. 2. Ширина тім'яних кісток (верхньо-нижній розмір) характеризується найбільшими значеннями у брахіцефалів (брахікранів): = 126,0 мм (справа) та x = 125,0 мм (зліва) у представників чоловічої статі, відповідно = 116,5 мм (справа) та x = 114,8 мм (зліва) у жіночої статі; у мезоцефалів (мезокранів) усереднені значення: = 118,5 мм (справа) та = 116,0 мм (зліва) у чоловіків та = 112,0 мм (справа) та = 110,0 мм (зліва) у жінок; у доліхоцефалів (доліхокранів) зменшення параметрів до = 112,8 мм (справа) та = 114,0 мм (зліва) у чоловіків та = 108,0 мм (справа) та = 107,5 мм (зліва) у жінок.

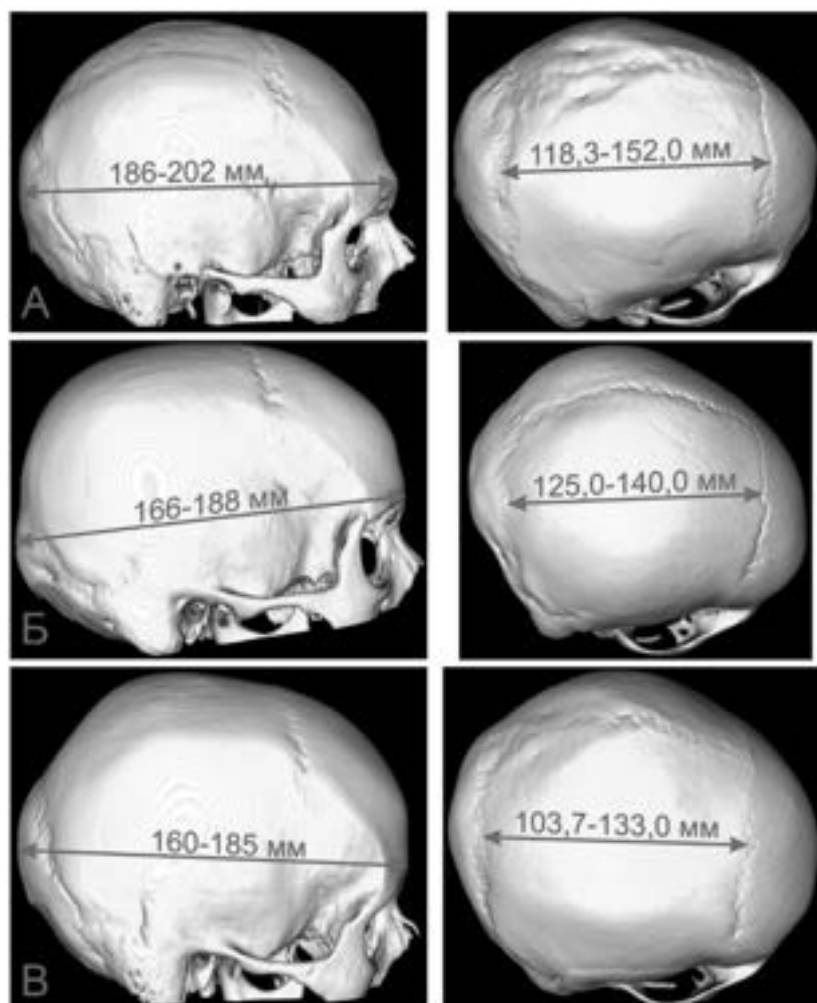


Рис. 2. Співвідношення довжини тім'яних кісток з певною будовою мозкового черепа: А – доліхокранія (КТ № 1930); Б – мезокранія (КТ № 1931); В – брахікранія (КТ № 1919)

Перспективи подальших досліджень.

Отримана характеристика основних лінійних параметрів тім'яних кісток підтвердила існуючу залежність структурних елементів черепа від встановленого краніотипу, яку досліджували за допомогою класичних методик опису кісткових препаратів.

В свою чергу, виникає необхідність деталізованого аналізу додаткових параметрів тім'яної кістки з поглибленим вивченням прижиттєвої морфології цієї структури за допомогою сучасних методів інструментального дослідження. Це й буде слугувати темою наших подальших досліджень.

Список використаної літератури

- Alexander SL, Rafaels K, Gunnarsson CA, Weerasooriya T. Structural analysis of the frontal and parietal bones of the human skull. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:689-701. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.10.035.
- Rowbotham SK, Mole CG, Tieppo D, Blaszkowska M, Corder SM, Blau S. Average thickness of the bones of the human neurocranium: development of reference measurements to assist with blunt force trauma interpretations. *Int J Legal Med*. 2023 Jan;137(1):195-213. doi: 10.1007/s00414-022-02824-y.
- Shmarhalov A, Vovk O, Ikramov V, Acharya Y, Vovk O. Anatomical variations of the parietal foramen and its relations to the calvarial landmarks: a cross-sectional cadaveric study. *Wiad Lek*. 2022;75(7):1648-52. doi: 10.36740/WLek202207106.
- Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA. The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Childs Nerv Syst*. 2012 Jan;28(1):23-31. doi: 10.1007/s00381-011-1637-0.
- Вовк ОЮ, Ікрамов ВБ, Сухоносів РО, Шмаргальов АО. Морфометрична характеристика склепіння черепа людей зрілого віку. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;2,1(128):380-2.

6. Вовк ОЮ, Сухоносів РО. Визначення ознак індивідуальної анатомічної мінливості склепіння черепа у людей зрілого віку за допомогою краніологічних індексів. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016;15(3):11-4. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.15.3.2016.60>.
7. Thulung S, Ranabhat K, Bishokarma S, Gongal DN. Morphometric Measurement of Cranial Vault Thickness: A Tertiary Hospital Based Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019 Jan-Feb;57(215):29-32. doi: 10.31729/jnma.3949.
8. Тимошенко О. П. Варіанти анатомічної мінливості будови та форми черепа. *Український морфологічний альманах*. 2012;10(1):133-4.
9. Вовк ЮМ, Вовк ОЮ, Ікрамов ВБ, Шмаргал'ов АО, Малахов СС. Практичне значення індивідуальної анатомічної мінливості для сучасної краніології. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016;15(1):105-9.
10. Вовк ЮМ, Вовк ОЮ. Індивідуальна анатомічна мінливість та її клініко-морфологічне значення. Харків: ФОП Бровін ОВ; 2019. 187 с.
11. Lillie EM, Urban JE, Lynch SK, Weaver AA, Stitzel JD. Evaluation of Skull Cortical Thickness Changes With Age and Sex From Computed Tomography Scans. *J Bone Miner Res*. 2016 Feb;31(2):299-307. doi: 10.1002/jbmr.2613.
12. Pereira-Pedro AS, Bruner E. Craniofacial orientation and parietal bone morphology in adult modern humans. *J Anat*. 2022 Feb;240(2):330-8. doi:10.1111/joa.13543.
13. Urban JE, Weaver AA, Lillie EM, Maldjian JA, Whitlow CT, Stitzel JD. Evaluation of morphological changes in the adult skull with age and sex. *J Anat*. 2016 Dec;229(6):838-46. doi: 10.1111/joa.12247.

References

1. Alexander SL, Rafaels K, Gunnarsson CA, Weerasooriya T. Structural analysis of the frontal and parietal bones of the human skull. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2019 Feb;90:689-701. doi: 10.1016/j.jmbm.2018.10.035.
2. Rowbotham SK, Mole CG, Tieppo D, Blaszkowska M, Corder SM, Blau S. Average thickness of the bones of the human neurocranium: development of reference measurements to assist with blunt force trauma interpretations. *Int J Legal Med*. 2023 Jan;137(1):195-213. doi: 10.1007/s00414-022-02824-y.
3. Shmarhalov A, Vovk O, Ikramov V, Acharya Y, Vovk O. Anatomical variations of the parietal foramen and its relations to the calvarial landmarks: a cross-sectional cadaveric study. *Wiad Lek*. 2022;75(7):1648-52. doi: 10.36740/WLek202207106.
4. Tubbs RS, Bosmia AN, Cohen-Gadol AA. The human calvaria: a review of embryology, anatomy, pathology, and molecular development. *Childs Nerv Syst*. 2012 Jan;28(1):23-31. doi: 10.1007/s00381-011-1637-0.
5. Vovk OYu, Ikramov VB, Sukhonosov RO, Shmarhal'ov AO. Morfometrychna kharakterystyka sklepinnya cherepa lyudey zriloho viku. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016;2,1(128):380-2. [in Ukrainian].
6. Vovk OYu, Sukhonosov RO. Vyznachennya oznak indyvidual'noyi anatomichnoyi minlyvosti sklepinnya cherepa u lyudey zriloho viku za dopomohoyu kraniohichnykh indeksiv. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2016;15(3):11-4. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.15.3.2016.60>. [in Ukrainian].
7. Thulung S, Ranabhat K, Bishokarma S, Gongal DN. Morphometric Measurement of Cranial Vault Thickness: A Tertiary Hospital Based Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019 Jan-Feb;57(215):29-32. doi: 10.31729/jnma.3949.
8. Tymoshenko O. P. Varianty anatomichnoyi minlyvosti budovy ta formy cherepu. *Ukrayins'kyi morfologichnyy al'manakh*. 2012;10(1):133-4. [in Ukrainian].
9. Vovk YuM, Vovk OYu, Ikramov VB, Shmarhal'ov AO, Malakhov SS. Praktychne znachennya indyvidual'noyi anatomichnoyi minlyvosti dlya suchasnoyi kraniohichnoyi. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya*. 2016;15(1):105-9. [in Ukrainian].
10. Vovk YuM, Vovk OYu. Indyvidual'na anatomichna minlyvist' ta yiyi kliniko-morfologichne znachennya. *Kharkiv: FOP Brovin OV; 2019. 187 s.* [in Ukrainian].
11. Lillie EM, Urban JE, Lynch SK, Weaver AA, Stitzel JD. Evaluation of Skull Cortical Thickness Changes With Age and Sex From Computed Tomography Scans. *J Bone Miner Res*. 2016 Feb;31(2):299-307. doi: 10.1002/jbmr.2613.
12. Pereira-Pedro AS, Bruner E. Craniofacial orientation and parietal bone morphology in adult modern humans. *J Anat*. 2022 Feb;240(2):330-8. doi:10.1111/joa.13543.
13. Urban JE, Weaver AA, Lillie EM, Maldjian JA, Whitlow CT, Stitzel JD. Evaluation of morphological changes in the adult skull with age and sex. *J Anat*. 2016 Dec;229(6):838-46. doi: 10.1111/joa.12247.

CRANIOMETRICAL CHARACTERISTICS OF THE PARITAL BONES OF THE HUMAN SKULL VAULT WITH DIFFERENT GENDER AND CRANIOTYPE

Abstract. The constant development of modern neurosurgery and the increase in requirements for the performance of surgical approaches carried out through the bones of the skull vault lead to the formation of new requests to morphologists regarding the detailing and clarification of the craniometric characteristics of any structure of the bony base of the head, including the parietal bones, as one of the largest and form-forming elements of the entire skull. The purpose of our study is to establish the craniometric features of the parietal bones of the skull of an adult human, taking into account gender and certain types of craniotype. The study was performed on 82 bone preparations, including isolated parietal bones, as well as 48 tomograms obtained during the examination of patients. The basic principle of establishing a craniotype is the calculation of the cranial index, which allows classifying anatomical objects according to the shape of the head structure. For statistical analysis, we used Statistica 13.5.0.17 (trial version) and Microsoft Excel of the MS 365 corporate package. In order to identify the existing craniometric features of the structure of the parietal bones, data on the length and width of the bone were obtained, a statistical analysis of these parameters was carried out, the craniotype of each object was established, existing patterns were established and inherent ranges were described.

Key words: parietal bone, cranial vault, individual anatomical variability, craniotype.

Відомості про автора:

Войницька Олена Михайлівна – асистент кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, м. Харків.

Information about the author:

Voynyt'ska Olena M. – is an Assistant at the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv.

Надійшла 04.07.2023 р.
Рецензент – проф. О. М. Слободян (Чернівці)

УДК 616.16+616.748]-091.8:616-005.1/4-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.27

В. І. Луцик, П. Р. Сельський

*Кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною (зав. – проф. П. Р. Сельський)
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ТА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЗАДНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ІЗ БІОХІМІЧНИМИ ЗМІНАМИ НА СИСТЕМНОМУ РІВНІ ПРИ ГОСТРІЙ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ КРОВОВТРАТИ

Резюме. Гостру ішемію визначають як раптове зниження перфузії кінцівки, що створює потенційну загрозу її життєздатності. Ішемія та наступне реперфузійне пошкодження спричиняють зміни клітинного метаболізму. Морфологічні порушення істотно поглиблюються за умов гострої крововтрати.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок між ступенем морфологічних змін гемомікроциркуляторного русла і скелетних м'язів задніх кінцівок щурів та біохімічними змінами на системному рівні при ішемічно-реперфузійному ураженні на тлі гострої крововтрати із застосуванням нейромережевої кластеризації. Проведено біохімічне дослідження сироватки крові 30 статевозрілих білих щурів-самців, масою 200,0-240,0 г. У контрольній групі було 6 інтактних тварин. Моделювання ішемії виконували шляхом накладення гумових турнікетів SWAT (Stretch-Wrap-And-Tuck) на задні кінцівки тварин. Модель раннього постішемічного періоду була представлена підгрупами тварин із реперфузійними змінами через 2 години, 1 добу та 3 доби, а модель пізнього – через 7 та 14 діб після зняття турнікету. Для прогнозування прогресування структурних змін при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому на основі поєднаних змін біохімічних показників застосовано нейромережевий підхід із використанням надбудови NeuroXL Classifier для програми Microsoft Excel. У ранньому реперфузійному періоді структурні зміни проявлялися набряковим синдромом, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами у скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на ішемічно-реперфузійне пошкодження за умов гострої крововтрати. У пізньому – сповільненням гострих проявів із неповним поверненням до вихідного стану. Зміни біохімічних показників були найбільш виражені в тварин моделі раннього періоду ішемічного ураження з термінами реперфузії 1 доба та 3 доби. Виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну на третю добу, який у цей період досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$). Встановлено зниження рівня загального білірубіну у перших трьох групах експериментальних тварин: через 2 години ішемії значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), через 2 години реперфузії – на 14,89 % ($p > 0,05$), а через добу – на 25,06 % ($p < 0,05$) порівняно із значенням групи контролю. Виявлено статистично значуще підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп. У тварин моделі пізнього постішемічного періоду (з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення більшості біохімічних показників сироватки крові до контрольних рівнів, проте лише вміст тригліцеридів та загального білірубіну повністю зрівнявся із значенням групи контролю ($p > 0,05$). За допомогою кластерного портрета визначено, що на кластери із найвищим показником вираженості морфологічних порушень припали і вищі показники креатиніну, лужної фосфатази, АсАТ, АлаАТ та тригліцеридів, а також нижчі – загального білка і білірубіну.

Висновки. Структурні порушення мали односпрямований і прогресивний характер та наростали до кінця першої доби. Моделювання ішемічно-реперфузійного синдрому на тлі гострої крововтрати супроводжується значними змінами біохімічних показників сироватки крові вже у перші години після відновлення кровообігу із найбільшою вираженістю на першу та третю добу, що свідчить про посилене навантаження на органи системи гомеостазу та на системність уражень. Аналіз кластерних портретів при проведенні непромережевої кластеризації виявив, що при прогнозуванні прогресування структурних змін судинного русла та м'язових тканин кінцівок при розвитку ішемічно-реперфузійних уражень найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів лужної фосфатази, АсАТ та Ала Т.

Ключові слова: ішемія, гостра крововтрата, м'язова тканина, біохімічні показники, ішемічно-реперфузійний синдром.

Гостру ішемію визначають як раптове зниження перфузії кінцівки, що створює потенційну загрозу її життєздатності. Частота розвитку складає 140 випадків на 1 млн. населення у рік, а у структурі бойової травми пошкодження магістральних судин виявляють у 10 % випадків вогнестрільних поранень [1-3]. Ішемія та наступне реперфузійне пошкодження спричиняють зміни клітинного метаболізму, транспорту іонів і активацію протеїназ [4-6]. Морфологічні порушення істотно поглиблюються за умов гострої крововтрати [7-9]. Водночас, залишаються недостатньо вивченими динаміка цих змін у різні періоди ішемії-реперфузії, а також їх взаємозв'язок із ступенем ремоделювання гемомікроциркуляторного русла та м'яких тканин. Важливим є також оптимізація прогнозування розвитку морфологічних порушень у кінцівці при ішемічно-реперфузійному ураженні з метою ефективного прикладного використання на практиці.

Мета дослідження: встановити взаємозв'язок між ступенем морфологічних змін гемомікроциркуляторного русла і скелетних м'язів задніх кінцівок щурів та біохімічними змінами на системному рівні при ішемічно-реперфузійному ураженні на тлі гострої крововтрати із застосуванням нейромережевої кластеризації.

Матеріал і методи. Проведено біохімічне дослідження сироватки крові 30 статевозрілих білих щурів-самців, масою 200,0-240,0 г. У контрольній групі було шість інтактних тварин. Моделювання ішемії виконували шляхом накладення гумових турнікетів SWAT (Stretch-Wrap-And-Tuck) на задні кінцівки тварин, на рівні пахвинної складки впродовж 2-х годин під тіопентал-натрієвим знечуленням. Реперфузію моделювали шляхом зняття джгута і відновлення кровообігу у раніше ішемізованій кінцівці через 2 години після його накладання. Спостереження за тваринами здійснювали впродовж 14 діб.

Тварини експериментальної групи були розподілені на 6 підгруп дослідження, по 5 тварин у кожній. Досліджувалися морфологічні зміни м'язової тканини через дві години після накладання джгута без реперфузії (5 щурів). Модель раннього постішемічного періоду була представлена трьома підгрупами тварин із реперфузійними змінами через 2 години, 1 добу та 3 доби, а модель пізнього реперфузійного періоду – двома підгрупами тварин через 7 та 14 діб після зняття турнікету.

Моделювали гостру крововтрату шляхом пересікання стегнової вени. Після досягнення обсягу крововтрати ~ 25 % об'єму циркулюючої крові тваринам забезпечували гемостаз. При розрахунку

об'єму циркулюючої крові (ОЦК) за стандарт брали загальноприйнятну формулу у розмірі 7,8 % від загальної маси [10].

Евтаназію тварин здійснювали під тіопентал-натрієвим знечуленням (500 мг х кг¹ маси тіла внутрішньоочеревинно), шляхом декапітації, після чого проводили забір біологічного матеріалу. Дослідження проведені з дотриманням основних положень Закону України № 3447 – IV від 21.02.06 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), Директиви Ради Європи 2010/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах.

Гістологічне дослідження для визначення вираженості морфологічних порушень за моделювання раннього постішемічного періоду проводилося за загальноприйнятими методиками на кафедрі патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (ТНМУ) [11]. Для морфологічного дослідження забирали фрагменти м'яких тканин задньої кінцівки тварин, нижче ділянки накладення турнікету на рівні середньої третини стегна. Вивчення препаратів здійснювали за допомогою мікроскопа Bresser Trino Researcher 40x-100x.

Кров для дослідження отримували із верхівки серця піддослідних тварин шляхом кардіотомії. Сироватку крові виділяли центрифугуванням. Біохімічні показники сироватки крові, а саме рівні загального білка, тригліцеридів, креатиніну, загального білірубину, лужної фосфатази та трансаміназ (АлАт, АсАт) визначали у кожній піддослідній групі. Дослідження проводилось у центральній науково-дослідній лабораторії ТНМУ.

Статистична обробка матеріалу проводилася з використанням пакета програм «Microsoft Excel» (2010). Перевірку показників на нормальний розподіл здійснювали за тестом Колмогорова-Смірнова. За умов нормального розподілу статистична значущість різниці між середніми арифметичними оцінювалась за критерієм Ст'юдента-Фішера (t). При ненормальному розподілі у непарних групах визначення статистичної значущості отриманих результатів проводили за методом Манна-Уїтні (U).

З метою аналізу взаємозв'язку виявлених біохімічних змін на системному рівні із морфологічними порушеннями м'яких тканин задніх кінцівок та для прогнозування прогресування структурних змін при розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому застосовано нейромережевий підхід із використанням надбудови NeuroXL Classifier для програми Microsoft Excel, що дозволило провести високоточну класифікацію із визначенням взаємозв'язків і трендів та встановити значення поєднаних змін показників [12, 13]

Результати дослідження та їх обговорення.

При гістологічному дослідженні м'язових волокон у перші дві години ішемії (1-а досліджувана група) спостерігалися фібрили із неоднорідною слабоеозинофільною саркоплазмою та пікнозом ядер. Поперечна посмугованість у багатьох випадках слабо візуалізувалася. Також мали місце ділянки розпаду саркоплазми та фрагментації самих волокон. Клітинних елементів виявлялося небагато і вони були представлені фіброblastами, гістіоцитами та поодинокими лімфоцитами.

Через 2 години реперфузії (2-а група) ми констатували негативну динаміку патоморфологічних змін в усіх досліджених тканинах (рис. 1). При подібності із змінами на попередньому терміні негативні прояви набували системного характеру. У скелетних м'язах відмічена гомогенізація м'язових волокон, порушення їх звичайного прямолінійного розташування, набухання, розпад та зникнення характерної посмугованості. Такі структурні

зміни супроводжувалися клітинною інфільтрацією як між фрагментами зруйнованих волокон так і перифокально. В складі клітинних інфільтратів візуалізували скупчення лімфоцитів, макрофагів, гістіоцитів.

Увесь комплекс можливих структурних змін мікроскопічний аналіз скелетних м'язів показав на першу добу (3-а група дослідження). На поздовжніх зрізах м'язові волокна мали різну товщину, причому вона варіювала в межах одного волокна. Поперечна посмугованість прослідковувалася фрагментарно. Ядра втрачали своє лінійне розташування, частина виштовхувалася за межі волокна. Звичайними ставали ділянки деформації, фрагментації та розпаду волокон. Восковидна дегенерація змінювалася вакуольною дистрофією та міолізом. Характерними на цьому терміні були круглоклітинні запальні інфільтрати і крововиливи навколо та в товщі ділянок міолізу у поєднанні з проліферацією сполучнотканинних волокон.

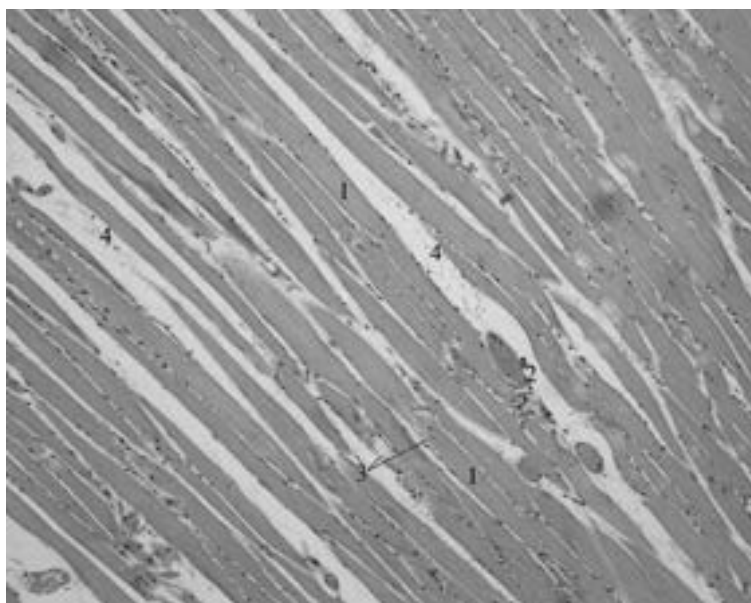


Рис. 1. Скелетний м'яз задньої кінцівки щура через 2 год ішемії на тлі крововтрати: 1 – м'язове волокно без поперечної посмугованості; 2 – повнокровна венула із стазом крові та лейкостазом, периваскулярний клітинний інфільтрат; 3 – осередки розпаду м'язових волокон; 4 – набряк ендомізю, позасудинні еритроцити. Забарвлення гематоксиліном і еозинном. $\times 100$

Аналіз мікроскопічного дослідження через 3 доби (4-а група) реперфузії показав деяку стабілізацію патоморфологічних змін, виявлених через 1 добу.

Поряд із порушеннями структури м'язових волокон виявлялися і структурні зміни у гемокроциркуляторному руслі. Вже у перші дві години реперфузії (2-а група) в усіх полях зору у цей період характерним був спазм артеріол та нерівномірне розташування ендотелію на базальній мембрані. При цьому патологічні зміни розвивалися в усіх структурних елементах судинної стінки. Мали міс-

це нерівномірне розташування епітелію, порушення цілісності клітинних мембран та виражений набряк. Інтенсивність таких порушень наростала до кінця першої доби (3-а група). Характерною була також наявність інфільтратів поблизу судин з поширенням на перимізій та ендомізій.

Проведений аналіз мікроскопічного дослідження через 3 доби (4-а група) реперфузії показав деяку стабілізацію патоморфологічних змін, виявлених через 1 добу. Виявлялась також периваскулярна проліферація колагенових волокон та окремі периваскулярні крововиливи (рис. 2).

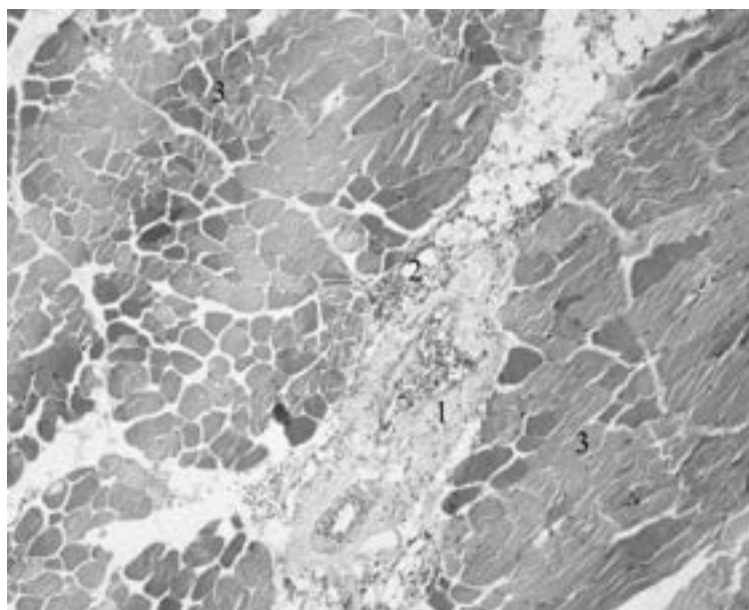


Рис. 2. Скелетний м'яз нижньої кінцівки щура із фрагментом мікроциркуляторного русла через 7 діб реперфузії: 1 – периваскулярна проліферація колагенових волокон; 2 – перивазальний крововилив; 3 – дистрофічно і некротично змінені м'язові волокна. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. $\times 100$

Подібні структурні зміни м'язових волокон та гемомікроциркуляторного русла спостерігалися і до кінця першого тижня (5-а група дослідження), проте вони були менш інтенсивними та виявлялись локально. Через два тижні (6-а група дослідження) виявлялись лише локальні потовщення судин гемомікроциркуляторного

русла із проліферацією сполучнотканинних елементів та незначною перивазальною клітинною інфільтрацією.

Встановлено, що при моделюванні ішемії та реперфузії виникали системні порушення, що проявлялись зміною біохімічних показників сироватки крові (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни біохімічних показників у сироватці крові білих щурів у різні періоди постішемичного періоду за умов гострої крововтрати ($M \pm m$)

Показник	Контроль	1-а група, без реперфузії	2-а група, реперфузія, 2 год	3-я група, реперфузія, 1 доба	4-а група, реперфузія, 3 доби	5-а група, реперфузія, 7 діб	6-а група, реперфузія, 14 діб
Загальний білок, г/л	54,68 $\pm 1,50$	50,82 $\pm 0,72^*$	49,28 $\pm 1,08^*$	44,38 $\pm 1,11^{****}$	43,18 $\pm 1,19^{***}$	49,22 $\pm 1,16^{**}$	48,21 $\pm 1,41^*$
Тригліцериди	0,65 $\pm 0,04$	0,62 $\pm 0,03$	0,58 $\pm 0,04$	0,69 $\pm 0,04^{**}$	0,75 $\pm 0,06$	1,02 $\pm 0,05^{***}$	0,73 $\pm 0,03^{****}$
Креатинін мкмоль/л	46,54 $\pm 1,27$	52,28 $\pm 1,29^*$	49,84 $\pm 1,37$	59,60 $\pm 1,66^{****}$	61,94 $\pm 1,87^{***}$	53,46 $\pm 1,30^{**}$	50,91 $\pm 1,10^*$
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,23 $\pm 0,33$	4,10 $\pm 0,59$	3,60 $\pm 0,12$	3,17 $\pm 0,33^*$	3,42 $\pm 0,51$	4,10 $\pm 0,52$	3,81 $\pm 0,38$
АлАТ, од/л	61,30 $\pm 7,25$	62,26 $\pm 6,97$	80,10 $\pm 7,30$	146,82 $\pm 12,18^{****}$	117,42 $\pm 7,54^{****}$	122,26 $\pm 12,73^{***}$	101,16 $\pm 10,39^*$
АсАТ, од/л	90,38 $\pm 7,92$	96,20 $\pm 7,45$	127,50 $\pm 10,32^{***}$	210,0 $\pm 16,73^{****}$	246,60 $\pm 13,89^{***}$	158,90 $\pm 11,76^{****}$	127,08 $\pm 13,98^*$
ЛФ, од/л	123,28 $\pm 21,02$	132,10 $\pm 21,69$	108,09 $\pm 13,0$	299,78 $\pm 24,53^{****}$	335,8 $\pm 20,0^{***}$	282,2 $\pm 18,07^{***}$	232,02 $\pm 21,23^*$

Примітка 1.* – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю.

Примітка 2.** – $p < 0,05$ порівняно з попередньою групою.

Примітка 3.*** – $p < 0,01$ порівняно з групою контролю.

Примітка 4.**** – $p < 0,01$ порівняно з попередньою групою

Рівень загального білка у сироватці крові експериментальних тварин через 2 години оклюзії без реперфузії (1-а група) був достовірно нижчим (на 7,60 %) порівняно з відповідним показником контрольної групи ($p < 0,05$).

Через 2 години після зняття джгута (2-а група) зазначений показник спостерігався незначно нижчим (на 3,13 %) у порівнянні з аналогічним показником першої групи ($p > 0,05$) та суттєво нижчим (на 10,96 %) порівняно з відповідним показником групи контролю ($p < 0,05$). Найнижчих значень у тварин моделі раннього постішемичного періоду вміст загального білка досяг через одну (3-а група) та три (4-а група) доби реперфузії, будучи відповідно на 23,21 % та 26,63 % нижчим відповідного показника контрольної групи ($p < 0,01$). При цьому показник загального білка у 3-ій групі виявлявся істотно нижчим також порівняно з аналогічним показником 2-ої досліджуваної групи (на 11,04 %; $p < 0,05$), проте між 3-ою і 4-ою групами експериментальних тварин рівні загального білка суттєво не різнилися ($p > 0,05$). У групах тварин моделі пізнього постішемичного періоду вміст загального білка залишався статистично достовірно нижчим порівняно з показником групи контролю ($p < 0,05$). При цьому, через сім діб експериментальної реперфузії (5-а група) спостерігалось значуще зростання зазначеного показника (на 12,27 %) порівняно з попередньою, 4-ою групою ($p < 0,05$). Водночас, рівні загального білка у сироватці крові експериментальних тварин через сім (5-а група) та чотирнадцять (6-а група) діб істотно не різнилися ($p > 0,05$).

Через 14 діб після декомпресії стегової артерії вміст загального білка в сироватці крові істотно не відрізнявся від аналогічного показника першої та третьої груп тварин і був на 11,66 % нижчим порівняно з відповідним показником групи контролю, проте дана відмінність не виявилася статистично значущою ($p > 0,05$).

Рівень тригліцеридів у сироватці крові експериментальних тварин через 2 години оклюзії без реперфузії (1-а група) виявлявся незначно нижчим (на 4,84 %) порівняно з відповідним показником контрольної групи ($p > 0,05$). Через 2 години після зняття джгута (2-а група) зазначений показник спостерігався нижчим порівняно з аналогічним показником першої та контрольної груп (на 6,90 % та на 12,07 % відповідно), проте статистично достовірної відмінності не виявлялось ($p > 0,05$). У 3-ій групі тварин моделі раннього реперфузійного періоду відмічено статистично достовірне підвищення вмісту тригліцеридів у сироватці крові порівняно із попередньою групою (на 18,97 %; $p < 0,05$). Аналогічно мало місце підвищення даного по-

казника й у 4-ій групі дослідження порівняно із попередньою групою (на 8,70 %), проте статистично достовірної відмінності не спостерігалось ($p > 0,05$). Через 7 діб реперфузії показник рівня тригліцеридів у сироватці крові щурів (5-а група) досяг максимального рівня і був на 36,0 % вищим порівняно з відповідним показником попередньої групи ($p < 0,05$) та на 56,92 % вищим відповідного показника контрольної групи ($p < 0,01$). Через 14 діб (6-група) вміст тригліцеридів істотно зменшився відносно попередньої групи (на 39,7 %; $p < 0,01$), проте залишався незначно вищим (на 12,31 %) порівняно з аналогічним показником контрольної групи ($p > 0,05$).

Виявлялось істотне збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові у першій групі щурів (на 12,33 %; $p < 0,05$) порівняно з тваринами групи контролю. У другій групі рівень креатиніну залишався на тому ж рівні ($p > 0,05$). У третій групі тварин вміст креатиніну збільшився на 19,58 % у порівнянні з попередньою групою та на 28,06 % більше у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Вміст креатиніну продовжував збільшуватися у тварин моделі раннього реперфузійного періоду та у четвертій групі досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$). Упродовж пізнього реперфузійного періоду рівень даного показника поступово зменшувався, хоч і перевищував у тварин п'ятої та шостої груп аналогічний показник контрольної групи на 14,87 % та 9,39 % відповідно ($p < 0,05$).

Відмічено зниження рівня загального білірубину у перших трьох групах експериментальних тварин. Так, у першій групі значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), у другій – на 14,89 % ($p > 0,05$), а у третій – на 25,06 % ($p < 0,05$), порівняно із значенням групи контролю. Через три доби (4-а група) мало місце зростання даного показника (на 7,89 % вище порівняно із попередньою групою), проте він все ще був нижчим аналогічного показника контрольної групи на 19,15 % ($p > 0,05$). На сьому добу у тварин моделі пізнього реперфузійного періоду (5-а група) спостерігалась така ж тенденція – зростання рівня загального білірубину (на 19,88 % вище порівняно із попередньою групою), проте він залишався нижчим аналогічного показника контрольної групи на 3,07 % ($p > 0,05$). Через 14 діб (6-а група) показник загального білірубину незначно знизився порівняно із аналогічним показником попередньої досліджуваної групи (на 7,61 %) без статистично достовірної відмінності ($p > 0,05$).

Мало місце зростання показника активності АлАТ у перших трьох досліджуваних групах експериментальних тварин. При цьому, у першій

групі (без реперфузії) значення даного показника лише на 1,57 % перевищувало відповідне значення групи контролю ($p > 0,05$), проте вже через 2 години реперфузії (2-а група) рівень АлАТ перевищував аналогічний у контрольній групі на 30,67 % ($p > 0,05$). Максимального значення показник активності АлАТ досяг у третій групі тварин раннього реперфузійного періоду (реперфузія через 1 добу), що було на 101,68 % вищим аналогічного показників другої групи та на 130,78 % – групи контролю ($p < 0,01$). У четвертій досліджуваній групі рівень АлАТ суттєво знизився у порівнянні з попередньою групою (на 40,8 %; $p < 0,05$), проте все ж залишався статистично достовірно вищим порівняно із групою контролю (на 89,98 %; $p < 0,01$). В пізньому реперфузійному періоді даний показник через 7 діб реперфузії залишався на тому ж рівні, перевищуючи аналогічний показник групи контролю на 99,45 % ($p < 0,01$). На 14-у добу у тварин шостої групи показник АлАТ дещо знизився у порівнянні з попередньою групою (на 20,86 %; $p > 0,05$), проте все ще істотно перевищував рівень показника контрольної групи щурів (на 65,02 %; $p < 0,05$).

У ранньому реперфузійному періоді у перших чотирьох досліджуваних групах щурів мало місце зростання активності АсАТ. у першій групі (без реперфузії) значення даного показника перевищувало відповідне значення групи контролю на 6,44 % ($p > 0,05$), через 2 години реперфузії (2-а група) – на 41,07 % ($p < 0,05$), а через 1 добу реперфузії (3-а група) – на 132,35 % ($p < 0,01$). Рівень АсАТ продовжував підвищуватися у тварин моделі раннього реперфузійного періоду та у четвертій групі досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 172,85 % ($p < 0,01$). В пізньому реперфузійному періоді даний показник через 7 діб реперфузії суттєво знизився, порівняно із попередньою досліджуваною групою (на 55,19 %; $p < 0,05$), проте продовжував істотно перевищувати аналогічний показник групи контролю (на 75,81 %; $p < 0,01$). У тварин шостої групи рівень АсАТ дещо знизився у порівнянні з попередньою групою (на 25,04 %; $p > 0,05$), проте все ще залишався значно вище показника контрольної групи щурів (на 40,60 %; $p < 0,05$).

Показник активності ЛФ у першій та другій досліджуваних групах спостерігався на рівні контрольної групи дослідних тварин ($p > 0,05$). На першу добу реперфузії (3-а група) виявлено статистично значуще підвищення активності ЛФ, рівень якої був на 177,34 % вищим порівняно з аналогічним показником попередньої групи та на 143,17 % вищим у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). Максимальна активність ЛФ мала місце у четвер-

тій досліджуваній групі з реперфузією 3 доби. Зазначений показник спостерігався на 12,02 % вищим порівняно з аналогічним показником попередньої групи ($p > 0,05$) та на 172,39 % вищим порівняно з відповідним показником групи контролю ($p < 0,01$). У п'ятій групі дослідних тварин рівень активності ЛФ незначно знизився порівняно з показником попередньої групи (на 19,07 %; $p > 0,05$), проте на 128,91 % залишався вищим порівняно з аналогічним показником групи контролю ($p < 0,01$). У шостій групі дослідних тварин рівень активності ЛФ продовжив знижуватись порівняно з показником попередньої групи (на 21,63 %; $p > 0,05$), проте все ще залишався суттєво вищим порівняно з аналогічним показником групи контролю (на 88,21 %; $p < 0,05$).

З метою встановлення значення поєднаних змін тих чи інших параметрів для прогнозування розвитку ішемічно-реперфузійних пошкоджень було здійснено нейромережеву кластеризацію результатів біохімічного аналізу (рис. 3) на основі показників сироватки крові білих щурів у різні періоди гострої ішемії-реперфузії: загальний білок (1), креатинін (2), лужна фосфатаза (3), АсАТ (4), АлАТ (5), загальний білірубін (6), тригліцериди (7) та S (8) – тяжкість, вираженість морфологічних змін у різні періоди після зняття турнікету. При цьому значення S визначалося щодо кожної піддослідної тварини 1-ої групи як «1», 2-ої – «2», 3-ої (найбільш виражені морфологічні порушення) – «3» та 4-ої – «2».

Для алгоритму нейромережевої кластеризації обрано параметри, запропоновані програмою, та кількість кластерів, рівню трьом. На рисунку 3 а, б наведено результати виконання програмою кластеризації показників дослідження тварин різних груп. До першого кластеру віднесено 50,0 % піддослідних тварин, до другого – 10,0 %, а до третього – 40,0 % тварин.

Як вказано на рисунку 3а, найвище значення показника вираженості морфологічних змін у задніх кінцівках щурів при розвитку ішемії-реперфузії (S) виявлялося у другому та третьому кластерах. При цьому за допомогою кластерного портрета можна визначити, що на другий і третій кластери припали і вищі показники креатиніну (8,38 % та 8,76 % відповідно), лужної фосфатази (68,52 % та 39,31 % відповідно), АсАТ (32,29 % та 34,72 % відповідно), АлАТ (23,82 % та 31,52 % відповідно) та тригліцеридів (3,03 % та 10,61 % відповідно), а також нижчі – загального білка (6,53 % та 6,72 % відповідно) і білірубину (8,3 % та 7,67 % відповідно) у порівнянні з аналогічними показниками у першому кластері.



Рис. 3. Результати кластеризації біохімічних показників сироватки крові підослідних тварин у різні періоди розвитку ішемії-реперфузії за умов гострої крововтрати: а) кластерний портрет – значення параметрів, включно із біохімічними показниками та показником вираженості морфологічних змін у різні періоди після зняття турнікету; б) частки кластерів – відсотки підослідних тварин, які потрапили у певний кластер

Висновки. 1. У ранньому реперфузійному періоді структурні зміни проявлялися набряковим синдромом, дистрофічно-дегенеративними та деструктивними змінами у скелетних м'язах і фібрилярних структурах із запальною відповіддю на ішемічно-реперфузійне пошкодження за умов гострої крововтрати. Структурні порушення мали односпрямований і прогредієнтний характер та наростали до кінця першої доби. 2. У пізньому реперфузійному періоді ремоделювання структурних компонентів виявлялося сповільненням гострих проявів із неповним поверненням до вихідного стану. 3. Моделювання ішемічно-реперфузійного синдрому на тлі гострої крововтрати супроводжу-

ється значними змінами біохімічних показників сироватки крові вже безпосередньо у перші години після відновлення кровообігу, що свідчить про посилене навантаження на органи системи гомеостазу та на системність уражень. Зміни біохімічних показників сироватки крові були найбільш виражені в третій та четвертій групах тварин моделі раннього періоду ішемічного ураження з термінами реперфузії 1 доба та 3 доби. 4. Виявлено достовірне підвищення вмісту креатиніну у четвертій досліджуваній групі, який у цей період (на третю добу) досяг свого максимуму, перевищуючи групу контролю на 33,09 % ($p < 0,01$). 5. Встановлено зниження рівня загального білірубину у перших

трьох групах експериментальних тварин: у першій групі значення даного показника виявлялося нижчим на 3,07 % ($p > 0,05$), у другій – на 14,89 % ($p > 0,05$), а у третій – на 25,06 % ($p < 0,05$), порівняно із значенням групи контролю. 6. Виявлено статистично значуще підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові щурів усіх досліджуваних груп. Максимального значення показник активності АлАТ досяг у третій групі тварин раннього реперфузійного періоду (1 доба), що було на 130,78 % вище групи контролю ($p < 0,01$), а рівень АсАТ спостерігався найвищим у четвертій групі (3 доби), перевищуючи групу контролю на 172,85 % ($p < 0,01$). 7. У тварин моделі пізнього постішемичного періоду (п'ята і шоста групи з терміном реперфузії 7 та 14 діб) спостерігалася тенденція до поступового повернення більшості біохімічних показників сироватки крові до контрольних рівнів, проте лише вміст тригліцеридів та загального білірубину повністю зрівнявся із значенням групи контролю ($p > 0,05$). 8. Аналіз кластерних портре-

тів при проведенні нейромережевої кластеризації на основі біохімічних показників сироватки крові білих щурів у поєднанні з показником вираженості морфологічних порушень у рині періоди ішемії-реперфузії при гострій крововтраті виявив, що при прогнозуванні прогресування структурних змін судинного русла та м'яких тканин кінцівок при розвитку ішемічно-реперфузійних уражень найсуттєвіше значення мають поєднані зміни підвищення рівня креатиніну, лужної фосфатази, АсАТ, АлАТ та тригліцеридів, а також зниження – загального білка і білірубину. При цьому найвагомніше значення має поєднане підвищення рівнів лужної фосфатази, АсАТ та АлАТ.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені закономірності та тенденції біохімічних змін можуть бути використані для подальших досліджень та розробки нових напрямків корекції структурно-функціональних порушень мікоциркуляторного русла та м'яких тканин нижніх кінцівок при різних видах компресійної травми.

Список використаної літератури

1. Elsharawy MA, Elsaid A, Elsharawi I. Reperfusion of Delayed Acute Occlusive Limb Ischemia: Is It Worthwhile? *World J Cardiovasc Dis.* 2014;4:580-5. DOI: 10.4236/wjcd.2014.412070.
2. Dick F, Li J, Giraud MN, Kalka C, Schmidli J, Tevæearai H. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation.* 2008 Nov 4;118(19):1920-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787754.
3. Хоменко ІП, Король СО, Матвійчук БВ. Клінічно-організаційні особливості надання травматологічної допомоги пораненим із дефектами м'яких тканин при вогнепальних та мінно-вибухових ушкодженнях кінцівок. *Травма.* 2018;19(5):125-9.
4. Мальченко ОА. Патогенетичне обґрунтування підходів до корекції пошкоджень тканин кінцівки при експериментальному реперфузійному синдромі: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кандидата мед. наук. Київ; 2016. 24 с.
5. Генік СМ, Симчич АВ. Реферфузійний синдром після ревазуляризації ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини.* 2016;3:104-8.
6. Григор'єва ІІ, Джімашвілі ДГ, Денисов ВА. Морфологічні зміни в м'язовій тканині після гострої кровотечі: експериментальне дослідження. *Медичний альманах.* 2019;22(2):79-82.
7. Коновчук ВМ. Геморагічний гіповолемічний шок та розвиток поліорганного ушкодження. *Буковинський медичний вісник.* 2009;13(1):12-6.
8. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(4):1650-67. doi: 10.1159/000489241.
9. Drew B, Bennett BL, Littlejohn L. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part one, tourniquets and hemorrhage control adjuncts. *Wilderness Environ Med.* 2015 Jun;26(2):236-45. doi: 10.1016/j.wem.2014.08.016.
10. Горбань ІІ, Гудима АА, Максимів РВ. Динаміка показників цитолізу за умов гострої крововтрати, ускладненої ішемією-реперфузією кінцівки, та їх корекція карбацетамом. *Медична та клінічна хімія.* 2020;2:23-30.
11. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. *Методики морфологічних досліджень: монографія.* Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
12. Du KL. Clustering: a neural network approach. *Neural Netw.* 2010 Jan;23(1):89-107. doi: 10.1016/j.neunet.2009.08.007.

13. Selskyy PR, Vakulenko DV, Televiak AT, Veresiuk TO. On an algorithm for decision-making for the optimization of disease prediction at the primary health care level using neural network clustering. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2018;20(2):171-5.

References

1. Elsharawy MA, Elsaid A, Elsharawi I. Reperfusion of Delayed Acute Occlusive Limb Ischemia: Is It Worthwhile? *World J Cardiovasc Dis*. 2014;4:580-585. DOI: 10.4236/wjcd.2014.412070.
2. Dick F, Li J, Giraud MN, Kalka C, Schmidli J, Tevæarai H. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation*. 2008 Nov 4;118(19):1920-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787754.
3. Khomenko IP, Korol' SO, Matviychuk BV. Klinichno-orhanizatsiyni osoblyvosti nadannya travmatolohichnoyi dopomohy poranenyim iz defektamy m"yakykh tkanyn pry vohnepal'nykh ta minno-vybukhovyykh ushkodzhennyakh kintsivok. *Travma*. 2018;19(5):125-9. [in Ukrainian].
4. Mal'chenko OA. Patohenytychne obgruntuvannya pidkhodiv do korektsiyi poshkodzen' tkanyn kintsivky pry eksperymental'nomu referfuziynomu syndromi: avtoref. dys. na zdobuttya nauk. stupenya kandydata med. nauk. Kyiv; 2016. 24 s. [in Ukrainian].
5. Henyk SM, Symchych AV. Referfuziynyy syndrom pislya revaskulyaryzatsiyi ishemiyyi nyzhnykh kintsivok. *Sertse i sudyny*. 2016;3:104-8. [in Ukrainian].
6. Hryhor"yeva II, Dzhimashvili DH, Denysov VA. Morfolohichni zminy v m"yazoviyi tkanyni pislya hostroyi krovotechi: eksperymental'ne doslidzhennya. *Medychnyy al'manakh*. 2019;22(2):79-82. [in Ukrainian].
7. Konovchuk VM. Hemorahichnyy hipovolemichnyy shok ta rozvytok poliorhannoho ushkodzhennya. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*. 2009;13(1):12-6. [in Ukrainian].
8. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1650-67. doi: 10.1159/000489241.
9. Drew B, Bennett BL, Littlejohn L. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part one, tourniquets and hemorrhage control adjuncts. *Wilderness Environ Med*. 2015 Jun;26(2):236-45. doi: 10.1016/j.wem.2014.08.016.
10. Horban' II, Hudyma AA, Maksymiv RV. Dynamika pokaznykiv tsytolizu za umov hostroyi krovovraty, uskladnenoyi ishemiyyu-reperfuziyyu kintsivky, ta yikh korektsiya karbatsetatom. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2020;2:23-30. [in Ukrainian].
11. Bahriy MM, Dibrova VA, redaktyr. *Metodyky morfolohichnykh doslidzen': monohrafiya*. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 328 s. [in Ukrainian].
12. Du KL. Clustering: a neural network approach. *Neural Netw*. 2010 Jan;23(1):89-107. doi: 10.1016/j.neunet.2009.08.007.
13. Selskyy PR, Vakulenko DV, Televiak AT, Veresiuk TO. On an algorithm for decision-making for the optimization of disease prediction at the primary health care level using neural network clustering. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2018;20(2):171-5.

COMPARATIVE ANALYSIS OF MORPHOLOGICAL DISORDERS IN THE HEMOMICROCIRCULATORY BED AND SKELETAL MUSCLES OF THE HIND LIMBS IN RATS WITH BIOCHEMICAL CHANGES AT THE SYSTEMIC LEVEL DURING ACUTE ISCHEMIA-REPERFUSION UNDER CONDITIONS OF ACUTE BLOOD LOSS.

Abstract. Acute ischemia is defined as a sudden decrease in limb perfusion, which poses a potential threat to its viability. Ischemia and subsequent reperfusion injury cause changes in cellular metabolism. Morphological disorders are significantly aggravated by acute blood loss. The aim of study was to establish relationship between the degree of morphological changes in the hemomicrocirculatory bed and skeletal muscles of the hind limbs of rats and biochemical changes at the systemic level in ischemia-reperfusion injury against the background of acute blood loss using neural network clustering. Biochemical study of blood serum from 30 mature white male rats weighing 200-240 g was performed. There were 6 intact animals in the control group. Ischemia was modelled by applying SWAT (Stretch-Wrap-And-Tuck) rubber tourniquets to the hind limbs of animals. The model of the early postischemic period was represented by subgroups of animals with reperfusion changes 2 hours, 1 day, and 3 days, and the model of the late postischemic period was represented by subgroups of animals with reperfusion changes 7 and 14 days after removal of the tourniquet. To predict

progression of structural changes in the development of ischemia-reperfusion syndrome based on combined changes in biochemical parameters, a neural network approach was applied using the NeuroXL Classifier add-in for Microsoft Excel. In the early reperfusion period, structural changes were manifested by edema syndrome, dystrophic degenerative and destructive changes in skeletal muscle and fibrillar structures with inflammatory response to ischaemic reperfusion injury under conditions of acute blood loss. In the late stage, the acute manifestations were slowed down with incomplete return to the initial state. Changes in biochemical parameters were most pronounced in animals of the early period of ischemic injury with reperfusion periods of 1 day and 3 days. Significant increase in creatinine content was detected on the third day, which reached its maximum during this period, exceeding the control group by 33.09 % ($p < 0.01$). Decrease in the level of total bilirubin was found in the first three groups of experimental animals: after 2 hours of ischemia, the value of this indicator was 3.07 % ($p > 0.05$) lower, after 2 hours of reperfusion – by 14.89 % ($p > 0.05$), and after one day – by 25.06 % ($p < 0.05$), compared with the control group. A statistically significant increase in the level of transaminases in the blood serum of rats at all studied groups was found. In the animals of the late postischemic period model (with reperfusion period of 7 and 14 days), there was a tendency to a gradual return of most biochemical parameters of the blood serum to control levels, but only the content of triglycerides and total bilirubin was completely equal to the control group ($p > 0.05$). Using the cluster portrait, it was determined that the clusters with the highest severity of morphological disorders also had higher values of creatinine, alkaline phosphatase, AST, ALT and triglycerides, and lower values of total protein and bilirubin. Conclusions. Structural disorders were unidirectional and progressive in nature and increased by the end of the first day. Modelling of ischemia-reperfusion syndrome in the setting of acute blood loss is accompanied by significant changes in serum biochemical parameters during the first hours after blood circulation recovery with the greatest severity on the first and third days, indicating an increased load on the organs of homeostasis system and on the systemic nature of lesions. Analysis of cluster portraits using neural network clustering revealed that in predicting the progression of structural changes in the vascular bed and soft tissues of the extremities in the development of ischemia-reperfusion injuries, the most important is the combined increase in the levels of alkaline phosphatase, ALP and ALT.

Key words: ischemia, acute blood loss, muscle tissue, biochemical indicators, ischemia-reperfusion syndrome.

Відомості про авторів:

Луцук Віталій Ігорович – аспірант кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Сельський Петро Романович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Lutsyk Vitalii I. – Postgraduate Student of the Department of Pathological Anatomy with a section course and forensic medicine of the Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil;

Selskyy Petro R. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with a sectional course and forensic medicine of the Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil.

Надійшла 19.07.2023 р.

Рецензент – проф. Т. В. Хмара (Чернівці)

УДК 611.843.018.1+[611.843:611.1]:615.212.7].08:616-076.4-08
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.28

Є. В. Пальтов, З.З Масна*, І. В. Челпанова, К. І. Войченко*****

*Кафедри нормальної анатомії (зав. – проф. Л. Р. Матешук-Вацеба); *оперативної хірургії з топографічною анатомією (зав. – проф. З. З. Масна); **гістології, цитології та ембріології (зав. – доц. І. В. Челпанова); Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів; ***Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради, м. Червоноград Львівської обл.*

ЗМІНИ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ КЛІТИННИХ КОМПОНЕНТІВ У ШАРАХ СІТКІВКИ ТА ЛАНКАХ ЇЇ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ХРОНІЧНИЙ ПЕРІОД ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОПІОЇДНОГО ВПЛИВУ ТА ПІД ЧАС КОРЕКЦІЇ ЦИХ ЗМІН НА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНІ

Резюме. Упродовж останніх двадцяти років експериментальний напрямок дослідження є найбільш актуальним в морфології з метою вивчення динаміки перебігу нозологій. Він надає більш широкий спектр вивчення патології в динаміці виникнення патоморфологічних проявів на клітинному, тканинному, органному та організменному рівнях. У науковій вітчизняній та зарубіжній фаховій літературі приділяється велике значення вивченню сітківки в нормі та процесам зміни її структурної реорганізації за умов впливу різних нозологій. Незважаючи на ці праці і надалі залишається актуальною проблема розвитку опіоїдної ретинопатії на віддалених термінах експериментального опіоїдного впливу. Зокрема нез'ясованим лишається питання можливої стабілізації патоморфологічних проявів в шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла при корекції у хронічний період перебігу експериментального опіоїдного впливу. Мета дослідження – з'ясувати особливості структурної реорганізації у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіоїдного впливу та корекція цих змін препаратом пентоксифілін.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статевозрілі, безпородні щури – самці в кількості 34 тварин, масою 160,0-270,0 г, віком 4,5-7,5 місяців. Доза пентоксифіліну для проведення корекції становила 2,857 мг/кг. Наприкінці 10-го тижня забирали матеріал для проведення ультраструктурного дослідження сітківки. Перед забором матеріалу дослідної ділянки тварину виводили з експерименту за допомогою диетилового ефіру. Як матеріал для ультраструктурного дослідження використали очні яблука щурів. Ультраструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою. У результаті проведеного нами дослідження сітківки наприкінці десятого тижня у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів була проведена його відміна, виявлено явища дегенерації пігментного епітелію, деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментів фоторецепторів, розвивались дегенеративні та некротичні зміни окремих фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу були виявлені у біполярних та амакринових нейронах. Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, з його відминою і подальшою чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном, виявлено деструктивні зміни апікальних мікроворсинок пігментного епітелію, деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію біполярних та амакринових нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів. Через десять тижнів у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, встановлено гіперемію, стази та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів з відривом окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринових нейронів, клітин Мюллера, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, у внутрішньому сітчастому шарі.

Ключові слова: сітківка, хронічний період, опіоїд, корекція, щур.

Питання негативного впливу на структурну реорганізацію внаслідок тривалого вживання опіодних препаратів і надалі залишається актуальною проблемою медицини сьогодення [1-3]. У фахових джерелах закордонної та вітчизняної літератури висвітлюються питання, що присвячені наслідкам безконтрольного прийому препаратів опіодної групи а також праці експериментального спрямування, що дають відповідь на реорганізаційну перебудову морфологічних структур у наслідок впливу на організм як різних доз так і як наслідок різної тривалості вживання препаратів опіодного ряду [4-16]. Незначна кількість публікацій присвячена питанням, що стосуються патоморфологічних змін у структурах органу зору при експериментальному опіодному впливі на різних термінах та при різних дозах а також при різній частоті та пролонгованості введення [17-22].

Незважаючи на ці праці і надалі залишається актуальним проблема розвитку опіодної ретинопатії на віддалених термінах експериментального опіодного впливу та проблема корекції цих змін. Зокрема нез'ясованим лишається питання стабілізації патоморфологічних проявів в шарах сітківки та ланках гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіодного впливу.

Враховуючи вищезазначене, вважаємо, що дане дослідження є актуальним як з точки зору експериментальної морфології, так і з точки зору практичної офтальмології.

Мета дослідження: з'ясувати особливості структурної реорганізації у шарах сітківки та ланках її гемомікроциркуляторного русла у хронічний період експериментального опіодного впливу та корекція цих змін препаратом пентоксифілін.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження слугували статево зрілі, безпородні щури – самці в кількості 34 тварин, масою 160,0-270,0 г, віком 4,5-7,5 місяців. Тваринам проводили ін'єкції препарату налбуфін внутрішньо м'язово, щоденно 1 раз на добу в одному проміжку часу (10-11 година ранку) впродовж 70 діб. Початкова доза налбуфіну впродовж перших 2-х тижнів становила 0,212 мг/кг, наступних 2-х (II-IV тижня) – 0,225 мг/кг, наступна (IV-VI тижня) – 0,252 мг/кг, наступна (VI-VIII тижня) – 0,260 мг/кг, а впродовж (VIII-X тижня) – 0,283 мг/кг. Таким чином, створювали умови хронічного опіодного впливу [23].

Тварини розподілені на 5 груп. 1-а група тварин отримувала налбуфін впродовж 70 діб з наступним забором матеріалу дослідження (кінець 10 тижня експериментального опіодного впливу); 2-а група контрольна, яка впродовж 70 діб отримувала ін'єкції фізіологічного розчину внутрішньо м'язово в одному проміжку часу (10-11 година ранку); 3-я

група (6 тижнів введення налбуфіну з подальшою відміною на 4 тижні); 4-а група (6 тижнів введення налбуфіну з приєднанням на 4 тижні пентоксифіліну); 5-а група (6 тижнів введення опіоду з відміною та з подальшим 4 тижневим введенням пентоксифіліну). Корекція проводилась на ранніх та пізніх термінах де доза пентоксифіліну становила 2,857 мг/кг.

Усі тварини знаходились в умовах віварію і робота, що стосувалася питань утримання, догляду, маркування та всі інші маніпуляції проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [Страсбург, 1985], «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [Київ, 2001]. Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2000 року (протокол № 10 від 26.12.2011 року). Ультроструктурні препарати готували за загальноприйнятою методикою [24]. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопа УЕМВ – 100 К (Україна) при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшеннях на екрані мікроскопа 1500 х – 7500 х.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного трансмісійного ультроструктурного дослідження через десять тижнів експерименту в щурів, яким впродовж 6 тижнів вводили опіод, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опіоду була проведена його відміна, ультроструктурні зміни сітківки та власне судинної оболонки характеризуються дегенерацією пігментного епітелію, помірними дисциркуляторними змінами, альтерацією фоторецепторів, біполярних та амакринових нейронів. Дрібні артерії та вени, а також капіляри власне судинної оболонки мали збільшені просвіти, мембрана Бруха дещо набухла. У апікальних та середніх відділах цитоплазми пігментного епітелію нагромаджується значна кількість фагосом з інтенсивноосміофільним вмістом (рис. 1). У більшості пігментних епітеліоцитів ядра збережені. В деяких ядрах наявні неглибокі інвагінації каріолеми та відзначається помірна маргіналізація хроматину. Також відзначається потоншення, деструкція та розшарування апікальних мікроворсинок. Апікальні мікроворсинки неоднорідної товщини, місцями потоншені, зазнають деструкції (рис. 1). В цитоплазмі локалізується значна кількість каналців гладкого ендоплазматичного ретикулуму. Базальна складчатість виражена добре, переважна більшість мітохондрій з збереженими криптами.

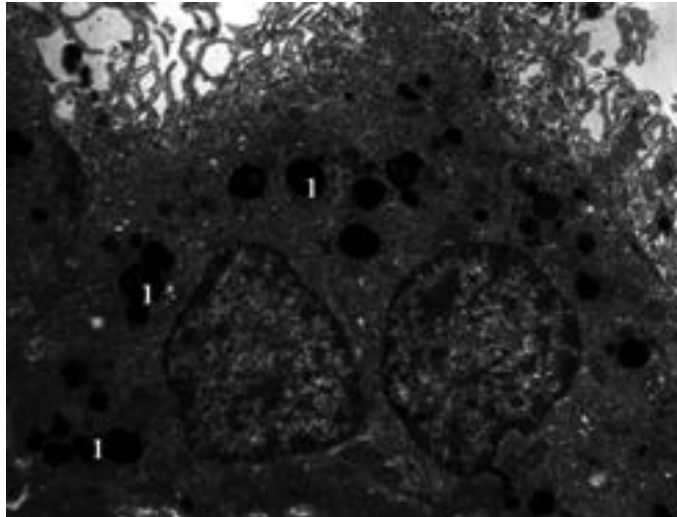


Рис. 1. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. х 3000: 1 – значна кількість фагосом з інтенсивноосміофільним вмістом в цитоплазмі пігментного епітелію; 2 – потоншення, деструкція та розширення апікальних мікрроворсинок

У фотосенсорному шарі окремі зовнішні сегменти фоторецепторів розташовуються нещільно, розвивається деструкція мембранних дисків. У внутрішніх сегментах фоторецепторів деструк-

тивні зміни розвиваються в гранулярній ендоплазматичній сітці та в окремих мітохондріях, в яких відзначається набухання та просвітлення матриксу та вкорочення крист (рис. 2).

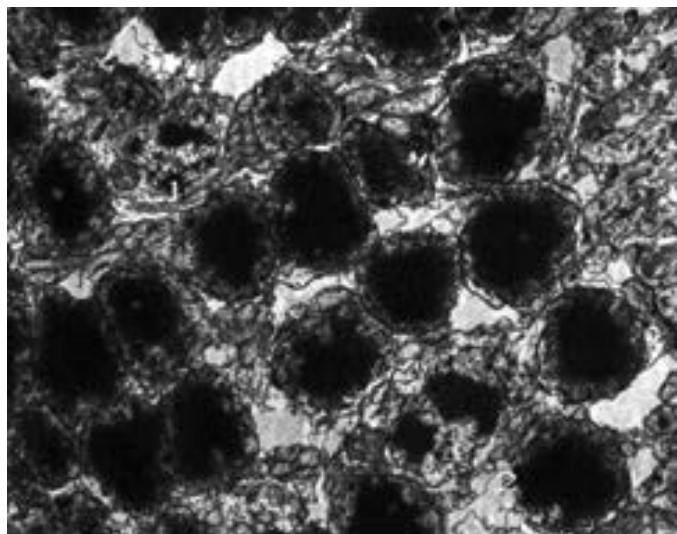


Рис. 2. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію з подальшою чотиритижневою його відміною. Зб. х 1900: 1 – ядра фоторецепторних клітин; 2 – інвагінації каріолеми та просвітлення цитоплазми в ділянці перинуклеарної зони

Зміни структурних компонентів зовнішнього ядерного шару характеризуються просвітленням цитоплазми, каріопікнозом окремих ядер фоторецепторів та гіпертрофією відростків клітин Мюллера. Дисциркуляторні зміни у внутрішньому сітчастому шарі характеризуються гіперемією та перивазальними набряками. Мітохондрії дендритів набухлі, їх матрикс просвітлений, кристи вкорочені. Також відзначається вогнищеве розривлення окремих синаптичних мембран. У внутрішньому ядерному шарі альтеративні зміни реструкуються в біполярних, амакринових клітинах

та супроводжуються гіпертрофією відростків клітин Мюллера. Зокрема, цитоплазма біполярних клітин була просвітлена, набрякла, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, частина рибосом зазнає деструкції. Ядра окремих біполярних клітин зменшені в об'ємі, пікнотичні, переповнені інтенсивноконденсованим хроматином. Пікнотичні зміни виявляли також в окремих ядрах амакринових клітин. Дисциркуляторні зміни у внутрішньому ядерному шарі характеризуються переповненням дрібних артерій та вен, а також капілярів еритроцитами, нагромадженням транс-

судату навколо судин. Зазначені дисциркуляторні зміни супроводжуються набуханням аксоплазми аксонів, руйнуванням окремих синаптичних міхурців та вогнищевим розпушенням пресинаптичних мембран. У гангліонарному шарі реєстрували помірні дисциркуляторні зміни, зокрема гіперемію та периваскулярні набряки. Цитоплазма гангліонарних клітин просвітлена, набухла, відзначається розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та деструкція рибосом. Цитоплазма внутрішніх відростків клітин Мюллера неоднорідна набухла та просвітлена. Також реєстрували просвітлення аксоплазми аксонів гангліонарних клітин, які розташовуються у шарі нервових волокон.

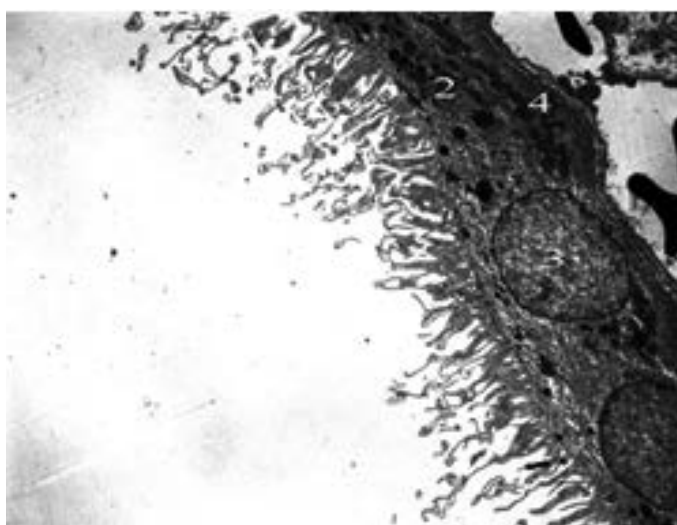


Рис. 3. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. Зб. x 1500: 1 – розширення судин хоріоїдеї; 2 – помірна кількість інтенсивноосміофільних фагосом в цитоплазмі пігментного епітелію; 3 – збережені ядра; 4 – значна кількість мітохондрій в базальній частині клітини; 5 – деструкція апікальних мікроворсинок

Більшість пігментних епітеліоцитів збережені. В цитоплазмі пігментного епітелію візуалізується помірна кількість інтенсивноосміофільних фагосом (рис. 3), чисельні каналці гладкої ендоплазматичної сітки. Ядра пігментного епітелію збережені, в базальній частині клітини локалізується значна кількість мітохондрій та чітко контуровані, збережені базальні складки плазмолем. В окремих ядрах пігментних епітеліоцитів дещо збільшується вміст гетерохроматину. В апікальних відділах цитоплазми пігментного епітелію візуалізуються чисельні піноцитозні міхурці. Відзначається деструкція окремих апікальних мікроворсинок. Зв'язок між пігментним епітелієм та зовнішніми сегментами фоторецепторів у більшості ділянок сітківки збережений. Зовнішні сегменти фоторецепторів розташовані впорядковано. Відзначається лише зміна архітектоники окремих мембранних дисків та їх нещільне розташування у окремих зовнішніх сегментах фоторецепторів (рис. 4).

Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опію, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опію була проведена його відміна з подальшою чотирьохтижневою корекцією пентоксифіліном, відзначали зменшення рівня дисциркуляторних змін і альтеративних процесів в пігментному епітелії та фоторецепторах. Також відзначали розвиток реактивних процесів гліальних елементів. За ультраструктурного дослідження судинної оболонки виявили помірне розширення судин власне судинної оболонки (рис. 3) та набухання основної речовини мембрани Бруха. Фібрили колагенових волокон у ділянках набухання основної речовини мембрани Бруха розташовувались хаотично.

Місцями спостерігається деструкція окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів (рис. 5).

Вузкий цитоплазматичний перешийок між зовнішнім та внутрішнім сегментами фоторецепторів збережений. Окремі мітохондрії внутрішніх сегментів фоторецепторів набухлі, проте кристи мітохондрій збережені, чітко контуровані. Також у внутрішніх сегментах фоторецепторів візуалізуються збережені чисельні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки з рибосомами на їх поверхні, гранули глікогену, мікротрубочки. В поодиноких фоторецепторах відзначається просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів (рис. 5, 6). Осміофільна лінія зовнішньої гліальної мембрани чітко візуалізується. У зовнішньому ядерному шарі локалізуються ядра фоторецепторів, більшість з яких збережені. В окремих ядрах фоторецепторів наявні інвагінації каріолем. Цитоплазма тіл окремих фоторецепторів дещо просвітлена. Також відзначається гіпертрофія склеральних відростків клітин Мюллера.

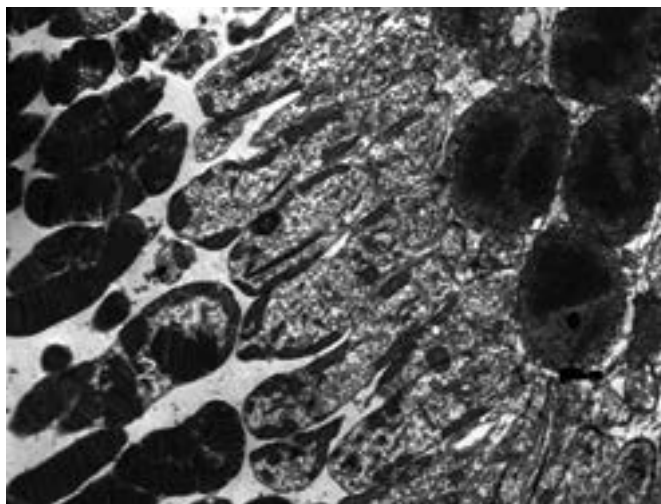


Рис. 4. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 2200: 1 – зміна архітекtonіки окремих мембранних дисків; 2 – нецільне розташування мембранних дисків у зовнішніх сегментах фоторецепторів



Рис. 5. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 4500: 1 – деструкція окремих мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – прояснення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів

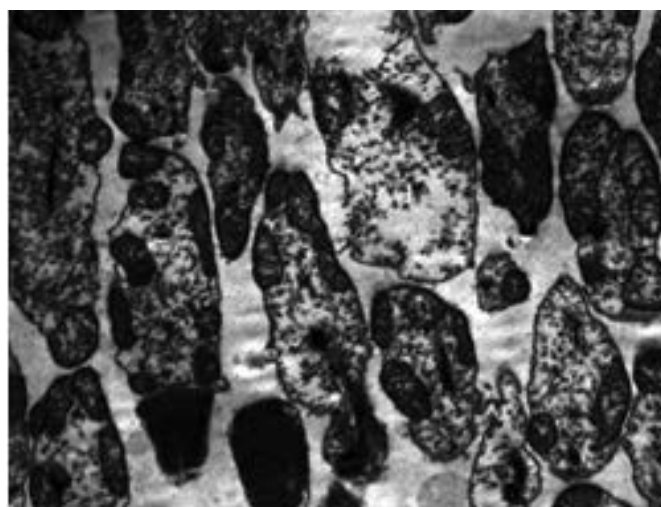


Рис. 6. Ультраструктура сітківки ока щура за умов шеститижневого введення опію, з подальшою його відміною та корекцією пентоксифіліном впродовж чотирьох тижнів. Зб. х 4600: 1 – набухання та прояснення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів

У зовнішньому сітчастому шарі переважна більшість синапсів збережені. У синаптичній зоні візуалізуються чисельні синаптичні везикули. Місцями розташування синаптичних везикул є неоднорідним. Пресинаптичні мембрани інтенсивноосміофільні. Аксоплазма аксонів фоторецепторів місцями набухла, просвітлена. Відростки клітин Мюллера, які оточують аксони фоторецепторів гіпертрофовані та набухлі. Дегенеративні зміни виявили в окремих біполярних та амакринових нейронах. У той же час вираженого ураження горизонтальних клітин та клітин Мюллера не спостерігали. У біполярних клітинах відзначали набряк цитоплазми. У ядрах таких клітин збільшується кількість інтенсивноконденсованого хроматину. Також відзначається просвітлення цитоплазми амакринових клітин, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція окремих рибосом, набухання мітохондрій, просвітлення їх матриксу та вогнищеве руйнування крист. Окремі капіляри внутрішнього сітчастого шару розширені, у периферичних відділах цитоплазми ендотелію дещо збільшується кількість вакуоль. Також відзначається просвітлення аксоплазми окремих аксонів. Більшість синаптичних міхурців та синаптичних мембран збережені. У окремих гангліонарних нейронах відзначається просвітлення цитоплазми та помірне розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Базальна мембрана астроцитів неоднорідно потовщена. У шарі нервових волокон реєструється розширення окремих капілярів, набухання та просвітлення цито-

плазми олігодендроцитів, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки цитоплазми олігодендроцитів. Внутрішня погранична мембрана збережена, містить поодинокі фібрили колагенових волокон та фрагменти цитоплазматичної мембрани променевих гліоцитів.

Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіюід, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити опіюід з паралельним введенням пентоксифіліну, виявили найбільш виражені та важкі структурні зміни, які характеризуються наростанням дисциркуляторних процесів, дегенеративними та некротичними змінами в пігментному епітелії, фоторецепторах, асоціативних нейронах, а також в гангліонарних нейронах. Переважна більшість судин хоріоїдеї розширені, переповнені еритроцитами. Перикапілярні ділянки просочені трансудатом. У капілярах реєструється розвиток стазу. Мембрана Бруха неоднорідно набухла, унаслідок просякання трансудатом. У ділянках нагромадження трансудату фібрили колагенових волокон розташовувались розрізно, неоднорідно набухають. У шарі клітин пігментного епітелію реєструються розвиток досить виражених дегенеративних та некротичних процесів. У більшості пігментних епітеліоцитів в різних ділянках цитоплазми нагромаджується значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом різного розміру. Апікальні мікрворсинки зазнають деструкції. У ядрах візуалізуються інвагінації каріолеми. Також спостерігається розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки (рис. 7).

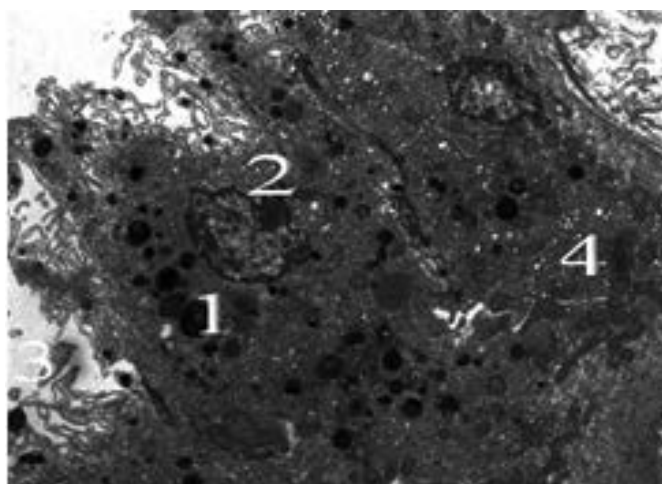


Рис. 7. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 2200: 1 – значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом в різних ділянках цитоплазми пігментного епітелію; 2 – глибокі інвагінації каріолеми ядер; 3 – деструкція апікальних мікрворсинок; 4 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки

В епітеліальному пласті наявні клітини з неоднорідно просвітленою цитоплазмою, особливо поблизу бічних поверхонь клітин. Міжклітинні

контакти в окремих пігментних епітеліоцитах зазнають деструкції, унаслідок цього клітини розташовуються нещільно, між клітинами нагро-

маджуються просвітлені осміофільні маси, що містять зернистий матеріал середньої електронної щільності. У таких ділянках цитоплазми базальна складчатість згладжується, каналці гладкої ендоплазматичної сітки неоднорідно розширюються (рис. 8). Також спостерігається набухання мітохондрій, деструкція їх крист та вакуолізація матриксу. У деяких пігментних епітеліоцитах, унаслідок розвитку некротичних змін, ядра зменшуються в об'ємі, ущільнюються, переповнюються інтенсивно-

конденсованим хроматином. В окремих пігментних епітеліоцитах ядра не візуалізуються. У фоторецепторному шарі розвиваються дегенеративні та некротичні зміни фоторецепторів, що характеризуються деструкцією значної кількості мембранних дисків, нещільним їх розташуванням, вакуолізацією зовнішніх сегментів фоторецепторів, деструкцією та руйнуванням вузького цитоплазматичного перешийку між зовнішнім та внутрішнім сегментами багатьох фоторецепторних клітин.

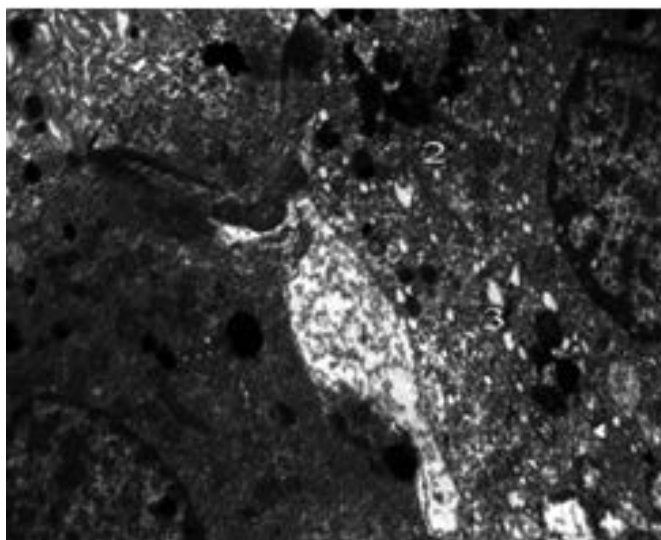


Рис. 8. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 3800: 1 – розширення міжклітинних проміжків між двома пігментними епітеліоцитами; 2 – значна кількість інтенсивноосміофільних фагосом в цитоплазмі пігментного епітелію; 3 – розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки

Цитоплазма внутрішніх сегментів фоторецепторів набухла, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкція

рибосом. Мітохондрії внутрішнього сегменту фоторецепторів виразно набухлі, їх кристи зруйновані, матрикс просвітлюється (рис. 9).



Рис. 9. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 7500: 1 – нещільно розташовані мембранні диски зовнішніх сегментів фоторецепторів; 2 – деструкція перешийку між зовнішніми та внутрішніми сегментами фоторецепторів; 3 – набухання та просвітлення цитоплазми внутрішніх сегментів фоторецепторів; 4 – набухання мітохондрій внутрішніх сегментів фоторецепторів, та просвітлення матриксу мітохондрій з деструкцією крист

У зовнішньому ядерному шарі значна кількість ядер фоторецепторних клітин зменшуються в об'ємі,

підкотичні, наповнені інтенсивноконденсованим хроматином, з нечіткими контурами каріолеми (рис. 10).

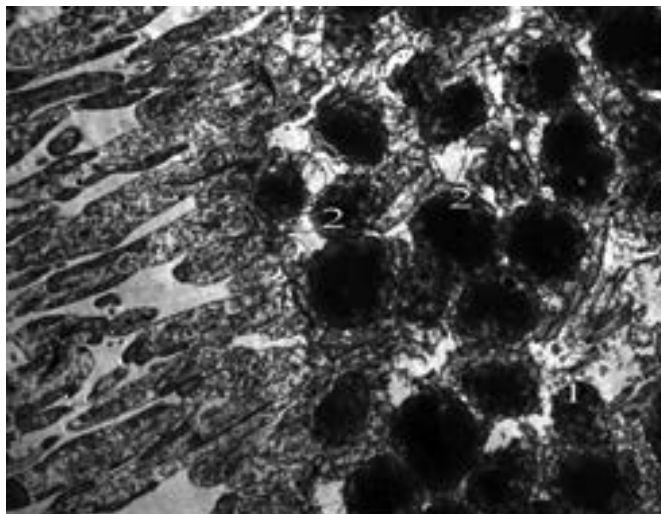


Рис. 10. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 1500: 1 – зменшені ядра з інвагінаціями каріолеми; 2 – нещільне розташування ядер фоторецепторів у зовнішньому ядерному шарі

Перинуклеарні ділянки цитоплазми просвітлені, набряклі, цитоплазматична мембрана зазнає деструкції. У ділянках деструкції відростки клітин Мюллера прилягають до поверхні деструктивно зміненої цитоплазматичної мембрани, з появою у таких ділянках інтенсивноосміюфільних мієліноподібних нитчастих тілець (рис. 11).

Унаслідок некротичних змін фоторецепторів ядра фоторецепторів розташовуються нещільно. Без'ядерні ділянки зовнішнього ядерного шару містять гіпертрофовані відростки клітин Мюллера. У зовнішньому сітчастому шарі значна кількість синапсів перебуває у стані дегенерації, що характеризується виразним набуханням

аксоплазми аксонів, розпушенням синаптичних мембран, дезагрегацією синаптичних везикул, набуханням матриксу мітохондрій, просвітлення їх матриксу, деструкцією крист. Поодинокі синапси збережені. Також відзначається зміщення ядер фоторецепторних клітин до зовнішнього сітчастого шару (рис. 12). У біполярних та амакринових клітинах внутрішнього ядерного шару розвиваються дегенеративні та некротичні зміни. Альтерація біполярних нейронів супроводжується просвітленням цитоплазми, розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, деструкцією окремих каналців та рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки.

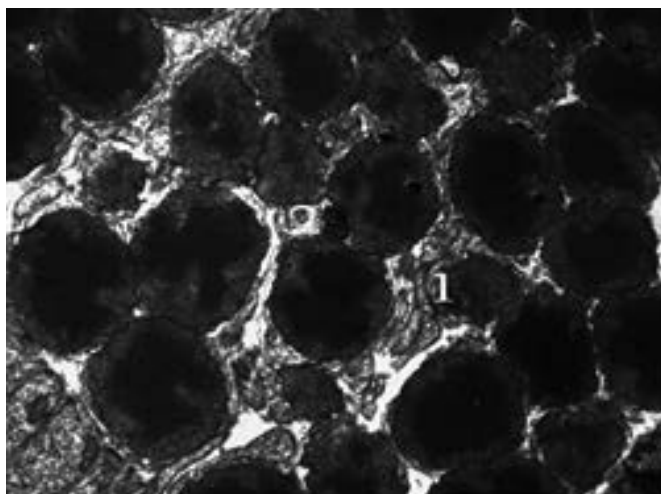


Рис. 11. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 3000: 1 – зменшені в об'ємі ядра фоторецепторів; 2 – мієліноподібні тільца в ділянках деструкції фоторецепторів

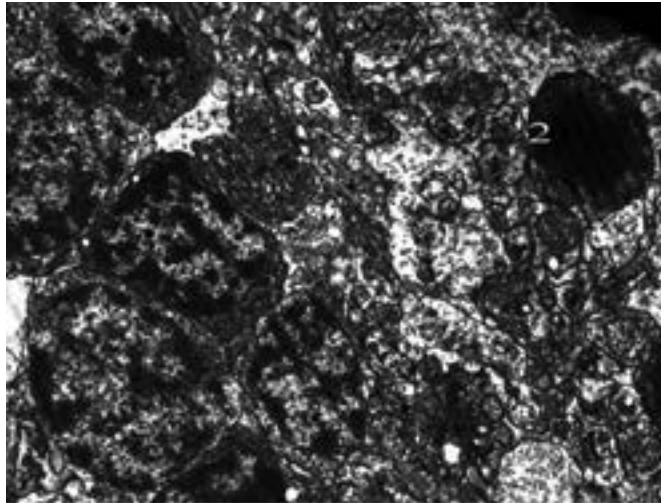


Рис. 12. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 2200: 1 – набухання та просвітлення аксоплазми зовнішнього сітчастого шару; 2 – зміщення ядра фото рецепторної клітини до зовнішнього сітчастого шару.

Ядро в таких біполярних нейронах досить часто зменшується в об'ємі, ущільнюється, цитоплазма виразно просвітлена, поодинокі органели розташовуються розрізнено та хаотично (рис. 13). Також візуалізуються біполярні клітини, що містять фрагменти звужених інтенсивноосміофільних ядер неправильної форми, які локалізуються в неоднорідно просвітленій набухлій цитоплазмі, що наповнена дрібнозернистим матеріалом середньої електронної щільності (рис. 14). В окремих біполярних нейронах відзначається виразне просвітлення та набухання цитоплазми, повна деструкцію органел (рис. 15). Також візуалізуються біполярні клітини із збереженими ядрами та помірно набряклою цитоплазмою.

Цитоплазматичний матрикс горизонтальних клітин набухлий, просвітлений, відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, неоднорідне розширення цистерн комплексу Гольджі. Мітохондрії набухлі, їх матрикс виразно просвітлений, більшість крист зруйнована. Також відзначається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, руйнування окремих рибосом (рис. 16). В амакринових клітинах також розвиваються дегенеративні та некротичні зміни. В клітинах Мюллера реєструються реактивні процеси у вигляді набухання, а місцями явища проліферації відростків. Окремі ядра клітин Мюллера пікнотичні.

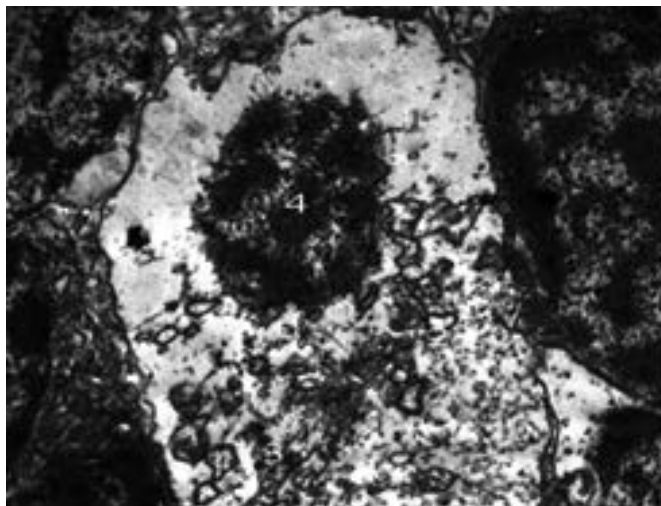


Рис. 13. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 4500: 1 – набухання та просвітлення цитоплазми біполярних клітин; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – деструкція каналців та рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки; 4 – зменшене в об'ємі ядро з нечіткими контурами каріолеми

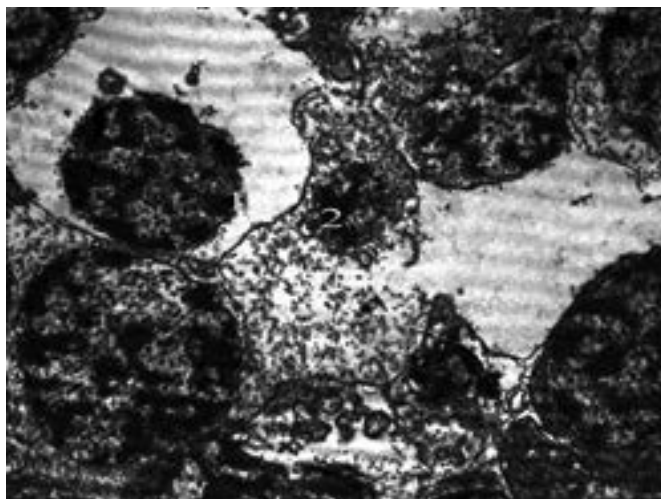


Рис. 14. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. x 3000: 1 – просвітлення цитоплазми та деструкція органел біполярних клітин; 2 – фрагменти ядра біполярної клітини; 3 – некротичні зміни біполярних клітин

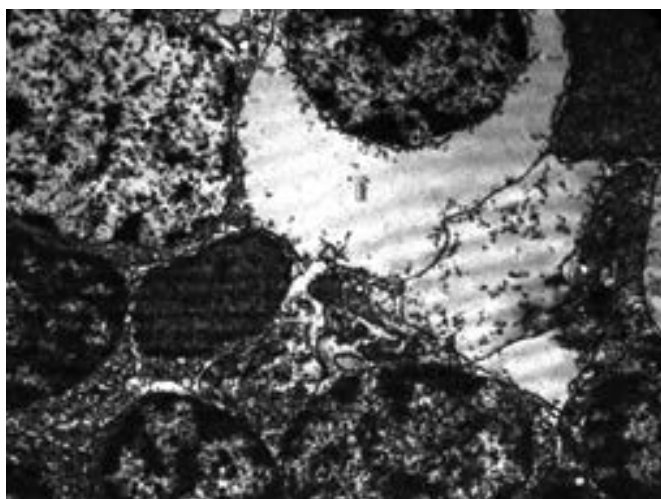


Рис. 15. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. x 3000: 1 – набухання, просвітлення цитоплазми, повна деструкція органел біполярних клітин

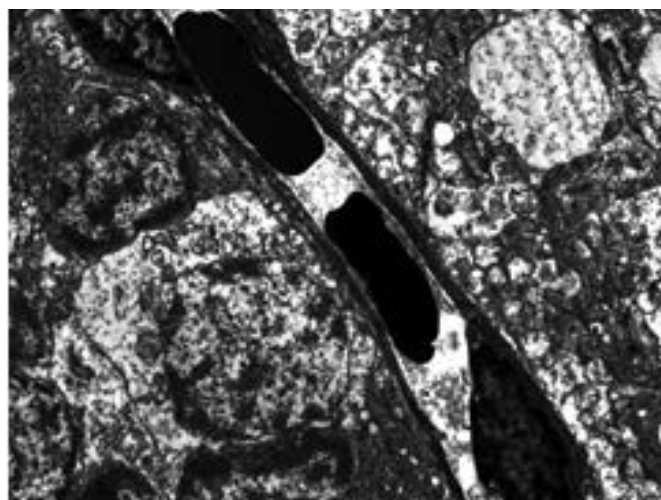


Рис. 16. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. x 2200: 1 – набухання та просвітлення цитоплазми горизонтальної клітини; 2 – розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки; 3 – набухання мітохондрій, просвітлення їх матриксу, деструкція крист мітохондрій; 4 – еритроцити та дрібнозернисті маси плазми крові в просвіті капіляру зовнішнього сітчастого шару

Виражені дисциркуляторні зміни спостерігаються у внутрішньому сітчастому шарі, які характеризуються розвитком гіперемії, стазу, периваскулярних набряків. Просвіти судин розширені, переповнені еритроцитами та плазмою крові. В просвіті окремих капілярів візуалізуються тромбоцити. Виникають периваскулярні набряки, що характеризуються нагромадженням навколо судин електроннопрозорлих мас трансудату (рис. 17). Цитоплазма ендотелію гемокапілярів неоднорідно просвітлена, в окремих ендотеліоцитах вакуолізована. Відзначається розширення міжендотеліальних щілин. В ядрах ендотеліальних клітин збільшується вміст гетерохроматину.

Ультраструктурні зміни синапсів внутрішнього сітчастого шару характеризуються наростанням дегенеративних змін, що супроводжуються розривленням синаптичних мембран та руйнуванням синаптичних міхурців. Мітохондрії, які локалізуються в аксоплазмі аксонів набухли, з просвітленим та місцями вакуолізованим матриксом, значна кількість крист мітохондрій зруйнована (рис. 17). У гангліонарному шарі виявляли виражені структурні зміни гангліонарних клітин, що супроводжувались набряком цитоплазми, набуханням мітохондрій, просвітлення їх матриксу, деструкцією крист мітохондрій, фрагментацією цитоплазматичної мембрани, деструкцією цистерн та рибосом гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 18). В деяких гангліонарних клітинах унаслідок деструкції органел відзначається спустошення значних ділянок цитоплазми. В ядрах гангліонарних клітин зростає кількість інтенсивноосміофільного гетерохроматину, з'являються інвагінації каріолеми. Унаслідок

цього ядра окремих гангліонарних клітин набувають неправильної трикутної форми. Відростки клітин Мюллера гіпертрофовані, їх цитоплазма просвітлена, набрякла, вакуолізована, мітохондрії в таких ділянках містять просвітлений матрикс, цистерни гладкої ендоплазматичної сітки розширені.

Просвіт багатьох гемокапілярів гангліонарного шару виразно розширений, переповнений агрегованими еритроцитами. Перикапілярні ділянки просочені трансудатом. У шарі нервових волокон спостерігається аксональна дегенерація аксонів гангліонарних клітин, а також дисциркуляторні зміни. Аксональна дегенерація характеризується набуханням та вакуолізацією аксоплазми аксонів гангліонарних клітин, неоднорідним розширенням та вогнищевим руйнуванням цистерн комплексу Гольджі. Мітохондрії аксонів гангліонарних клітин набухають, їх матрикс просвітлюється, кількість нейрофіламентів зменшується, а мікротрубочки зазнають деструкції, а в окремих аксонах лізуються. Більшість капілярів шару нервових волокон розширені, переповнені еритроцитами. В ендотелії капілярів виявили різні структурні зміни. Цитоплазма одних ендотеліоцитів набухла, особливо в ядерній зоні та випиналась в просвіт капілярів, а в інших ендотеліальних клітинах цитоплазма неоднорідно ущільнена та звужена. Перикапілярні простори просочуються трансудатом. Також відзначається гіпертрофія відростків клітин Мюллера. Присутнє підвищення осміофільності цитоплазми олігодендроцитів, пікнотичні зміни окремих ядер олігодендроцитів. Внутрішня погранична мембрана неоднорідно набухла та потовщена, фібрили колагенових волокон розташовуються хаотично.

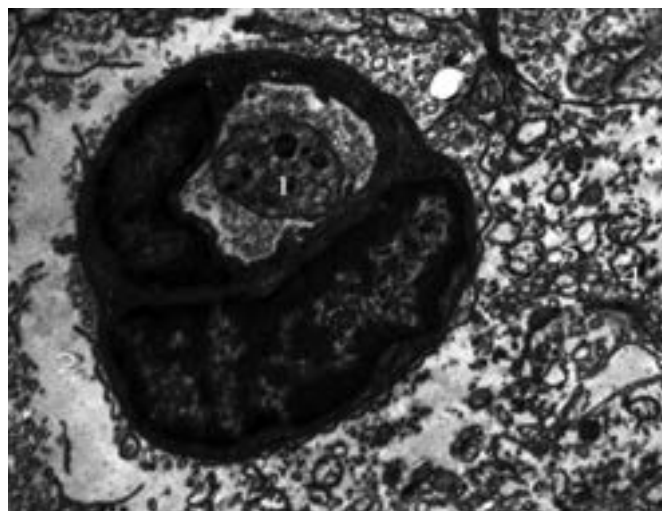


Рис. 17. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. х 6000: 1 – тромбоцит у просвіті капіляра внутрішнього сітчастого шару; 2 – периваскулярний набряк; 3 – набухання мітохондрій аксонів внутрішнього сітчастого шару; 4 – просвітлення матриксу мітохондрій; 5 – деструкція крист мітохондрій

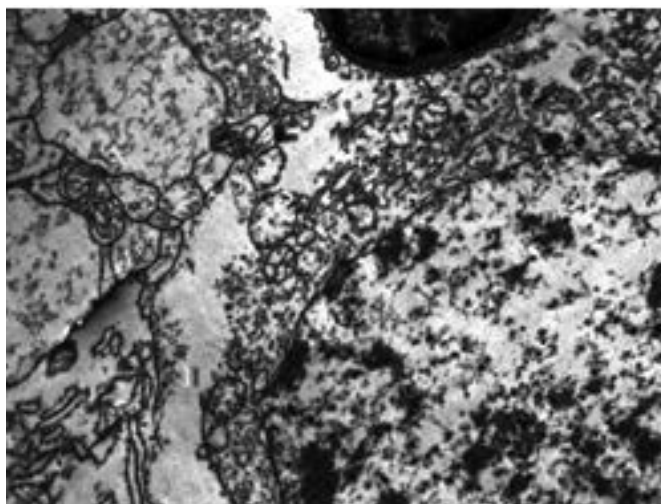


Рис. 18. Ультраструктура сітківки щура введення налбуфіну і пентоксифіліну наприкінці десятого тижня. Зб. $\times 4500$: 1 – просвітлення цитоплазми гангліонарної клітини; 2 – набухання мітохондрій, просвітлення матриксу та деструкція крист мітохондрій; 3 – фрагментація цитоплазми мембрани гангліонарної клітини

Висновки. 1. Через десять тижнів експерименту в щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опіоїду була проведена його відміна, нами було виявлено явища дегенерації пігментного епітелію, деструкцію мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенеративні зміни у внутрішніх сегментів фоторецепторів, були присутні ділянки сітківки де розвивались дегенеративні та некротичні зміни окремих фоторецепторів. Процеси дегенерації та некрозу нами були виявлені в окремих біполярних та амакринових нейронах. Розвивались явища дегенеративних змін окремих гангліонарних нейронів. Були присутні явища гіперемії та перивазальних набряків в судинах внутрішнього сітчастого шару та реактивні зміни у клітинах Мюллера. 2. Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів введення опіоїду була проведена його відміна з подальшою чотирьох тижневою корекцією пентоксифіліном, нами було виявлено деструктивні зміни окремих апікальних мікрворсинок пігментного епітелію, деструкція поодиноких мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, дегенерацію окремих біполярних та амакринових нейронів, помірно виражені дисциркуляторні зміни, реактивні процеси гліальних елементів. 3. Через десять тижнів експерименту у щурів, яким впродовж шести тижнів вводили опіоїд, а згодом впродовж чотирьох тижнів продовжували вводити

опіоїд з паралельним введенням пентоксифіліну, нами було встановлено гіперемію, стази та периваскулярні набряки в судинах хоріоїдеї. Дегенерація та некрози пігментного епітелію, дегенерація та деструкція мембранних дисків зовнішніх сегментів фоторецепторів, відрив окремих зовнішніх сегментів, дегенерація внутрішніх сегментів фоторецепторів, дегенерація та некротичні зміни біполярних та амакринових нейронів, окремих клітин Мюллера, дегенерація гангліонарних нейронів, гіперемія, стази та перивазальні набряки в судинах гангліонарного шару, шару нервових волокон, у внутрішньому сітчастому шарі, дегенерація аксонів гангліонарних клітин, реактивні зміни клітин Мюллера.

Перспективи подальших досліджень.

Патоморфологічні прояви в шарах сітківки наприкінці шостого тижня експериментального опіоїдного впливу надали можливість з'ясувати подальше прогресування патоморфологічних проявів опіоїдної ретинопатії в експерименті у хронічний період експериментального опіоїдного впливу. з подальшою корекцією зазначених змін. Отримані нами результати дали можливість проведення медикаментозної корекції результати якої в подальшому ми зможемо порівняти з результатами корекції у субхронічний період опіоїдного впливу. В майбутньому це надасть більш широке патоморфологічне розуміння та можливість обрати найбільш оптимальні терміни та тривалість корегуючого впливу проявів опіоїдної ретинопатії.

Список використаної літератури

1. Раєцька ЛВ. Тенденції поширення наркоманії в Україні. Боротьба з організованою злочинністю і корупцією. 2008; с. 318.
2. Логаш МВ, Покотило ПБ. Деякі аспекти історії опіатів в контексті сучасних проблем наркозалежності. Вісник проблем біології та медицини. 2013;4(1(42)):129-31.

3. Трецинский ИС, Харченко ЛА, Усенко ВА. Некоторые вопросы наркомании и токсикомании на Украине. *Провизор*. 1998;4:15-7.
4. Fik V, Paltov Y, Lohash M, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. *Deutscher Wissenschafts herold. German Science Herald*. 2017;2:54-8.
5. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect *Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava*. 2017;78-9.
6. Фік ВВ, Пальтов ЄВ, Кривко ЮЯ. Морфологічна картина тканин пародонтального комплексу при чотирьох тижневій дії опіоїдного анальгетика. *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. Lublin*. 2017;136-9.
7. Фік ВВ. Морфологія тканин пародонта щурів при шеститижневій дії опіоїду. *Світ медицини та біології*. 2018;4(66):218-22.
8. Фік ВВ, Кривко ЮЯ, Пальтов ЄВ. Мікроструктурні зміни тканин пародонта за умов дії опіоїдного анальгетика на ранніх термінах. *Буковинський медичний вісник*. 2018;22,85(1):141-8.
9. Онисько РМ, Онисько ІО. Мікроструктурна організація тканин язика на 28 добу після відміни опіоїда. *Новини стоматології*. 2013;3(76):101-6.
10. Онисько ІО, Король АП, Маєвський ОЄ, Онисько РМ. Зміни на електронно-мікроскопічному рівні в тканинах язика під впливом малих доз опіоїду в кінці 6 і 8 тижнів (експериментальне дослідження). *Biomedical and Biosocial Antropology*. 2013;2:13-9.
11. Попик ПМ. Морфометрична характеристика змін ланок гемомікроциркуляторного руслу підшлункової залози під впливом налбуфіну. *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2013;13(4):158-61.
12. Вільхова ІВ. Морфологічні зміни ниркового тільця при дво-, чотири- та шеститижневому впливі налбуфіну (експериментальне дослідження). *Український медичний альманах*. 2014;12(1):13-6.
13. Вільхова ІВ. Патоморфологічні зміни ниркового тільця на пізніх термінах хронічного опіоїдного впливу. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2015;3(1):25-31.
14. Вільхова ІВ. Зміни структури ниркового тільця на різних термінах хронічного опіоїдного впливу. *Світ медицини та біології*. 2014;46(4):78-81.
15. Вільхова ІВ. Морфологічні зміни канальців нефрона при хронічному опіоїдному впливі. *Світ медицини та біології*. 2015;49(2):85-8.
16. Новицький ІЯ, Якимів НЯ, Єрохова ОМ. Токсичне ураження зорових нервів внаслідок тривалого прийому левоміцетину на тлі наркотичної залежності від кодтерпіну. *Офтальмологічний журнал*. 2012;3:43-5.
17. Якимів НЯ, Кривко ЮЯ. Мікроструктурна характеристика райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів при опіоїдному впливі. *Світ медицини та біології*. 2013;4:120-4.
18. Якимів НЯ. Ультроструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 35-у та 42-у добу опіоїдного впливу. *Світ медицини та біології*. 2014;2:185-8.
19. Якимів НЯ. Ультроструктурна характеристика структур райдужно-рогівкового кута очного яблука щурів на 7-у, 14-у, 21-у, 28-у добу опіоїдного впливу. *Український морфологічний альманах*. 2014;2:28-31.
20. Підвальна УЄ. Морфометрична характеристика перебудови судинної оболонки очного яблука під впливом налбуфіну. *Український журнал Клінічної та лабораторної медицини*. 2013;8(3):94-7.
21. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure. *Deutscher Wissenschaftsherold. German Science Herald*. 2016;2:30-3.
22. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one – week of opioid analgesic exposure. *Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava*. 2016:25-7.
23. Пальтов ЄВ, Фік ВВ, Вільхова ІВ, Онисько РМ, Фітькало ОС, Кривко ЮЯ. Патент № 76565 Україна. Спосіб моделювання хронічного опіоїдного впливу. заявник і патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. опубл. 10. 01. 2013. Бюл. 1.
24. Mulish M, Welsh U. Romeis. *Mikroskopische technic. Heidelberg*. 2010;127-54.

References

1. Rayets'ka LV. Tendentsiyi poshyrennya narkomaniyi v Ukrayini. Borot'ba z orhanizovanoyu zlochynnistyuu i koruptsiyeyu. 2008; s. 318. [in Ukrainian].
2. Lohash MV, Pokotylo PB. Deyaki aspekty istoriyi opiativ v konteksti suchasnykh problem narkozalezhnosti. Visnyk problem biolohiyi ta medytsyny. 2013;4(1(42)):129-31. [in Ukrainian].
3. Treshchynskyy YS, Kharchenko LA, Usenko VA. Nekotorye voprosy narkomanyu y toksykomanyu na Ukrayne. Provyzor. 1998;4:15-7. [in Ukrainian].
4. Fik V, Paltov Y, Lohash M, Kryvko Y. Peculiarities of morphological manifestation of the periodontal tissue in experimental animals against the ground of a short – term effect of opioid analgesic. Deutscher Wissenschafts herold. German Science Herald. 2017;2:54-8.
5. Fik V, Paltov Y, Kryvko Y. Pathomorphological changes of periodontium at early terms of opioid effect Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava. 2017;78-9.
6. Fik VB, Pal'tov YEV, Kryvko YUYA. Morfolohichna kartyna tkanyn parodontal'noho kompleksu pry chotyr'okh tyzhnevyy diyi opioyidnoho anal'hetyka. Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. Lublin. 2017;136-9. [in Ukrainian].
7. Fik VB. Morfolohiya tkanyn parodonta shchuriv pry shestytyzhnevyy diyi opioyidu. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2018;4(66):218-22. [in Ukrainian].
8. Fik VB, Kryvko YUYA, Pal'tov EV. Mikrostrukturni zminy tkanyn parodonta za umov diyi opioyidnoho anal'hetyka na rannikh terminakh. Bukovyns'kyy medychnyy visnyk. 2018;22,85(1):141-8. [in Ukrainian].
9. Onys'ko RM, Onys'ko IO. Mikrostrukturna orhanizatsiya tkanyn yazyka na 28 dobu pislya vidminy opioyida. Novyny stomatolohiyi. 2013;3(76):101-6. [in Ukrainian].
10. Onys'ko IO, Korol' AP, Mayevs'kyi OYE, Onys'ko RM. Zminy na elektronno-mikroskopichnomu rivni v tkanynakh yazyka pid vplyvom malykh doz opioyidu v kintsi 6 i 8 tyzhniv (eksperymental'ne doslidzhennya). Biomedical and Biosocial Antropology. 2013;2:13-9. [in Ukrainian].
11. Popyk PM. Morfometrychna kharakterystyka zmin lanok hemomikrotsyrkulyatornoho rusla pidshlunkovoyi zalozy pid vplyvom nalbufinu. Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2013;13(4):158-61. [in Ukrainian].
12. Vil'khova IV. Morfolohichni zminy nyrkovoho til'tsya pry dvo-, chotyry- ta shestytyzhnevomu vplyvi nalbufinu (eksperymental'ne doslidzhennya). Ukrayins'kyi medychnyy al'manakh. 2014;12(1):13-6. [in Ukrainian].
13. Vil'khova IV. Patomorfolohichni zminy nyrkovoho til'tsya na piznykh terminakh khronichnoho opioyidnoho vplyvu. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'. 2015;3(1):25-31. [in Ukrainian].
14. Vil'khova IV. Zminy struktury nyrkovoho til'tsya na riznykh terminakh khronichnoho opioyidnoho vplyvu. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;46(4):78-81. [in Ukrainian].
15. Vil'khova IV. Morfolohichni zminy kanal'tsiv nefrona pry khronichnomu opioyidnomu vplyvi. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2015;49(2):85-8. [in Ukrainian].
16. Novyts'kyi IYA, Yakymiv NYA, Yerokhova OM. Toksychno urazhennya zorovykh nerviv vnaslidok tryvaloho pryvomu levomitsetynu na tli narkotychnoyi zalezhnosti vid kodterpinu. Oftal'molohichnyy zhurnal. 2012;3:43-5. [in Ukrainian].
17. Yakymiv NYA, Kryvko YUYA. Mikrostrukturna kharakterystyka rayduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka shchuriv pry opioyidnomu vplyvi. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2013;4:120-4. [in Ukrainian].
18. Yakymiv NYA. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur rayduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka shchuriv na 35-u ta 42-u dobu opioyidnoho vplyvu. Svit medytsyny ta biolohiyi. 2014;2:185-8. [in Ukrainian].
19. Yakymiv NYA. Ul'trastrukturna kharakterystyka struktur rayduzhno-rohivkovoho kuta ochnoho yabluka shchuriv na 7-u, 14-u, 21-u, 28-u dobu opioyidnoho vplyvu. Ukrayins'kyi morfolohichny al'manakh. 2014;2:28-31. [in Ukrainian].
20. Pidval'na UYE. Morfometrychna kharakterystyka perebudovy sudynnoyi obolonky ochnoho yabluka pid vplyvom nalbufinu. Ukrayins'kyi zhurnal Klinichnoyi ta laboratornoyi medytsyny. 2013;8(3):94-7. [in Ukrainian].
21. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Dynamics of the onset of pathological changes in the retinal layers at the end of the first week of opioid exposure. Deutscher Wissenschaftsherald. German Science Herald. 2016;2:30-3.

22. Paltov Y, Kryvko Y, Fik V, Vilkhova I, Ivasivka Kh, Pankiv M, Voitsenko K. Pathomorphological manifestations in the retina layers during one – week of opioid analgesic exposure. *Natural Science Readings abstracts booc. Bratislava. 2016:25-7.*

23. Pal'tov YEV, Fik VB, Vil'khova IV, Onys'ko RM, Fit'kalo OS, Kryvko YUYA. Patent № 76565 Ukrayina. Sposib modelyuvannya khronichnoho opioyidnoho vplyvu. zayavnyk i patentovlasnyk L'vivs'kyy natsional'nyy medychnyy universytet imeni Danyla Halyts'koho. opubl. 10. 01. 2013. Byul. 1. [in Ukrainian].

24. Mulish M, Welsh U. Romeis. *Mikroskopische technic. Heidelberg. 2010;127-154.*

CHANGES IN THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF CELLULAR COMPONENTS IN THE RETINAL LAYERS AND LINKS OF ITS HEMOMICROCIRCULATORY BED DURING THE CHRONIC PERIOD OF EXPERIMENTAL OPIOID EXPOSURE AND THE CORRECTION OF THESE CHANGES AT THE ULTRASTRUCTURAL LEVEL

Abstract. Over the past twenty years, the experimental direction of research has been the most relevant in morphology to study the dynamics of the course of nosologies. In terms of the dynamics of the occurrence of pathomorphological manifestations at the cellular, tissue, organ, and organism levels, it offers a larger variety of pathology investigations. The study of the retina in the norm and the processes of modifying its structural reorganisation under the effect of various nosologies are accorded high importance in the scientific literature written by both domestic and international professionals. Despite these efforts, the problem of opioid retinopathy on prolonged experimental opioid exposure remains essential. It is still unknown, in particular, if the correction of the chronic period of experimental opioid exposure may stabilise pathomorphological symptoms in the retinal layers and linkages of its hemomicrocirculatory bed. The purpose of the research is to find out the features of structural reorganization in the retinal layers and links of its hemomicrocirculatory bed in the chronic period of experimental opioid exposure and the correction of these changes with pentoxifylline. **Material and methods.** The research used 34 male, sexually mature, non-breeding rats that ranged in weight from 160 to 270 g and were 4.5 to 7.5 months old as its subject matter. The correction dose of pentoxifylline was 2.857 mg/kg. At the end of the 10th week, the material was taken for ultrastructural examination of the retina. Before the sampling of the experimental site material, the animal was withdrawn from the experiment using diethyl ether. The eyeballs of rats were used as a material for ultrastructural examination. Ultrastructural preparations were prepared according to the generally accepted method. As a result of our research of the retina at the end of the tenth week in rats, which were injected with an opioid for six weeks, and subsequently discontinued for four weeks, the phenomena of degeneration of the pigment epithelium, destruction of the membrane discs of the outer segments of the photoreceptors, degenerative changes in the inner segments of the photoreceptors, degenerative and necrotic changes of individual photoreceptors developed. Degeneration and necrosis processes were detected in bipolar and amacrine neurons. Rats were injected with the opioid for six weeks, with its cancellation and subsequent four-week correction with pentoxifylline. After ten weeks of the experiment, degenerative changes in the apical microvilli of the pigment epithelium, destruction of the membrane discs of the outer segments of the photoreceptors, degeneration of bipolar and amacrine neurons, moderately pronounced discirculatory changes, and reactive processes of glial elements were detected. In rats given an opioid for six weeks, followed by four weeks of an opioid with pentoxifylline administration, flushing, stasis, and perivascular oedema in the choroidal arteries were established ten weeks later. Degeneration and necrosis of the pigment epithelium, degeneration and destruction of the membrane discs of the outer segments of photoreceptors with separation of individual outer segments, degeneration of the inner segments of photoreceptors, degeneration and necrotic changes of photoreceptors, degeneration and necrotic changes of bipolar and amacryne neurons, Muller cells, degeneration of ganglion neurons, hyperemia, stasis and perivalal oedema in the vessels of the ganglion layer, the layer of nerve fibers, in the inner mesh layer.

Key words: Retina, chronic period, opioid, correction, rat.

Відомості про авторів:

Пальтов Євгеній Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів;

Масна Зоряна Зеновіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів;

Челпанова Ілона Владиславівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів;

Войценко Костянтин Іванович – кандидат медичних наук, лікар-ортопед-травматолог Центральної міської лікарні Червоноградської міської ради, м. Червоноград.

Information about the authors:

Paltov Yevgeniy V. – MD, PhD Assoc. Prof. Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv;

Masna Zoryana Z. – MD, professor, head of the operative surgery and topographic anatomy department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv;

Chelpanova Iona V. – MD, PhD Assoc. Prof., the Head of the Histology, Cytology and Embryology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv;

Voytsenko Kostyantyn I. – candidate of medical sciences, orthopedic surgeon-traumatologist of the Central City Hospital of the Chervonograd City Council, Chervonograd.

Надійшла 01.08.2023 р.

Рецензент – проф. Я. І. Пенішкевич (Чернівці)

УДК 617.55:616.34-007.43-089-06]-089.843-091.8-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.29

В.І. П'ятночка, І. І. Довга

Кафедра хірургії факультету післядипломної освіти (зав. – проф. І. Я. Дзюбановський) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ПОРІВНЯЛЬНА ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗМІН ТКАНИН ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ПІСЛЯ ІМПЛАНТАЦІЇ СІТКИ «CAPROMESH» В КОМБІНАЦІЇ З PRP ТА «ЛЕГКОЇ» ПОЛІПРОПІЛЕНОВОЇ СІТКИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Резюме. Систематичний огляд нещодавно опублікованого мета-аналізу свідчить, що лапароскопічна і відкрита алогерніопластика є безпечною процедурою з порівняно короткостроковими та довгостроковими результатами. Розпрацьована нова мінінвазивна техніка, яка дозволяє розмістити сітку в ретроперитонеальний простір через невеликий трансгерніальний розріз, уникаючи значної травми черевної стінки та контакту з черевною порожниною. Про те даний тип операції не передбачає фіксації сітки в ретромускулярному просторі, що може призводити до ряду ускладнень. Аналіз отриманих результатів визначає актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: порівняти особливості ультраструктурної реакції тканин м'язово-апоневротичного шару тканин на імплантацію «Capromesh» в комбінації з PRP та поліпропіленових сіток в експерименті. Матеріал і методи. Дослідження проведено на 16 одностатевих свинях в'єтнамської породи з вагою не менше 10 кг, які були розподілені на 2 групи. Вивчено в експерименті гістологічні та ультраструктурні зміни тканин м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки після імплантації в ретромускулярний простір «Capromesh» в комбінації з PRP (плазма збагачена факторами росту) та поліпропіленових сіток. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі LKB-3, та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення. Доведено суттєву різницю тканинних реакцій в різні терміни проведення дослідження на імплантований матеріал. Проведені мікроскопічні та електронно-мікроскопічні дослідження після імплантації сітки «Capromesh» в комбінації з PRP встановили, що починаючи із 7 доби експерименту у тканинах м'язово-апоневротичного шару запальні зміни не такі значні, як при імплантації поліпропіленової сітки. Починаючи з 14 доби експерименту, значно краще виражені ознаки що характеризують зменшення запальної реакції та більш інтенсивному формування волокнистих структур навколо матеріалу сітки. На 21 добу експерименту на мікроскопічному та електронно-мікроскопічному рівнях встановлено достовірно меншу кількість ділянок лейкоцитарної інфільтрації, інтенсивну васкуляризацію з формування колагенових волокон за участю фібробластів навколо матеріалу сітки «Capromesh» в комбінації з PRP.

Висновки. Проведені мікро- та ультраструктурні дослідження визначили пріоритетність використання сітки «Capromesh» в комбінації з PRP за умов вибору матеріалу при виконанні ретромускулярної алогерніопластики.

Ключові слова: первинна вентральна грижа, діастаз, морфо- та ультраструктурні зміни тканин, сітка, обґрунтування вибору типу сітчастого матеріалу.

У групі пацієнтів з первинними вентральними грижами та супутнім метаболічним синдромом, що супроводжуються ареактивністю організму, виконання оперативного втручання з використанням сітчастих імплантів не завжди дозволяє домогтися очікуваного результату [1-3]. Власнетканинні відкриті методики алогерніопластики первинних вентральних

гриж, особливо із супутнім діастазом прямих м'язів живота супроводжуються високою частотою ускладнень та рецидивів 25-49 % [4]. Запровадження мінінвазивних методик лікування вентральних гриж суттєво знизилась частота післяопераційних ускладнень та рецидивувань [5, 6]. Систематичний огляд нещодавно опублікованого мета-аналізу свідчить, що IPOM і від-

крита алогерніопластика є безпечною процедурою в порівнянні з короткостроковими та довгостроковими результатами. Про те відкриті методики герніопластики обтяжені вищим рівнем ускладнень [7, 8].

Пріоритетним, на нашу думку, операційним втручанням при діастазі та первинній вентральній грижі за умов метаболічного синдрому є виконання відеоасистуючої операції E-Milos [9-11]. З метою мінімізації як місцевих так і загальних ускладнень, була розпрацьована нова малоінвазивна техніка, яка дозволяє розмістити сітку в ретроперитонеальний простір через невеликий трансгерніальний розріз, уникаючи великої травми черевної стінки та контакту з черевною порожниною. Даний тип операційного втручання не передбачає фіксації сітки в ретромускулярному просторі, що може призводити до ряду таких ускладнень як зміщення, скручування сітки, міграція її, утворення нориць і ніш. Спроба фіксації її звичайним швом створює значні ризики ятрогенних ушкоджень [12]. Через високу частоту післяопераційних ускладнень (11,8-50 %) та рецидивувань (6,5-15 %), хірурги постійно розробляють нові способи алогерніопластик [13]. «Capromesh» складається з волокон сегментованого сополімеругліколіду і ϵ -капролактону, що розсмоктується, і є чудовою матрицею, та поліпропіленових монофіламентних волокон, що не розсмоктуються. Монофіламентна структура сітки знижує ризик інфекції та запалення. Після розсмоктування частини, що абсорбується в організмі залишається тільки поліпропіленова сітка. Цікавим, на наш погляд, є поглиблене вивчення ультраструктурної реакції тканин передньої черевної стінки за умов поєднаного застосування сітки на основі ϵ -caprolactone оброблених PRP.

Мета дослідження: порівняти особливості ультраструктурної реакції тканин м'язово-апоневротичного шару тканин на імплантацію «capromesh» в комбінації з PRP та поліпропіленових сіток в експерименті.

Матеріал і методи: Експериментальна робота виконана на кафедрі оперативної хірургії з топографічною анатомією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Дослідження проведено на 16 одностатевих свинях в'єтнамської породи з вагою не менше 10 кг, які були розподілені на 2 групи. Тваринам під тіопенталнатрієвим наркозом з розрахунку (40 мг \times кг⁻¹ маси тіла) та дотриманням правил асептики виконували поздовжній розріз по середній лінії черевної стінки довжиною до 10 см. Розсікали передню пластину прямих м'язів живота. Тупо відшаровували м'язи від задньої пластини апоневрозу, на яку накладали в першій групі тварин (n=8) сітку «Capromesh» на основі ϵ -caprolactone, оброблених PRP (плазма зба-

гачена факторами росту), в другій групі дослідних тварин (n=8) «легку» поліпропіленову сітку розміром 4x2 см., без додаткової фіксації. Краї розсіченої передньої пластинки апоневрозу зшивали між собою безперервним швом. Шкіру зашивали окремими вузловими швами. Забір біологічного матеріалу проводили на 7-му та 14-у та 21-у добу після виконаного оперативного втручання шляхом висічення м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки в ділянці імплантованої сітки під тіопенталнатрієвим наркозом з розрахунку (40 мг \times кг⁻¹ маси тіла) та дотриманням правил асептики.

Дослідження проведено з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2011), узгоджених з положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [9]. Виведення тварин з експерименту не проводили, так як вони в подальшому використовувались в навчальних цілях на кафедрі оперативної хірургії з топографічною анатомією.

Для мікроскопічного дослідження забирали шматочки м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки в ділянці імплантованої сітки. Шматочки фіксували в 10 % розчині формаліну, при цьому тривалість експозиції не перевищувала 1-2 доби. Застосований фіксуєчий розчин запобігає процесу аутолізу та стабілізує клітини та тканини для їх подальшої обробки та використання в процедурах забарвлення. Далі проводили дегідратацію шматочків в спиртах зростаючої концентрації в автоматі для гістологічної обробки тканин АТ-4, заливали в парафінові блоки. Отримані на санному мікроскопі MC-2 зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного м'язово-апоневротичного шару передньої черевної стінки в ділянці імплантованої сітки проводили згідно загальноприйнятих правил. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища pH 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга. Фіксований матеріал через 50-60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали впродовж 20-30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол.

Напівтонкі зрізи товщиною 1-2 мкм виготовляли на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), забарвлювали за методом Хайата (1986). Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення: Мікроскопічне та субмікроскопічне обґрунтування застосування «легкої» поліпропіленової сітки.

Проведені мікроскопічні дослідження на 7 добу за умов імплантації піддослідним тваринам «легкої» поліпропіленової сітки показало, що навколо імплантованого матеріалу спостерігається утворення молодого грануляційної тканини із залученням макрофагів, лейкоцитів, активної проліферації та міграції фібробластів, активного ангиогенезу. Поміж клітинами та в просвіті новостворених судин виявляються лейкоцити та еритроцити (рис. 1).

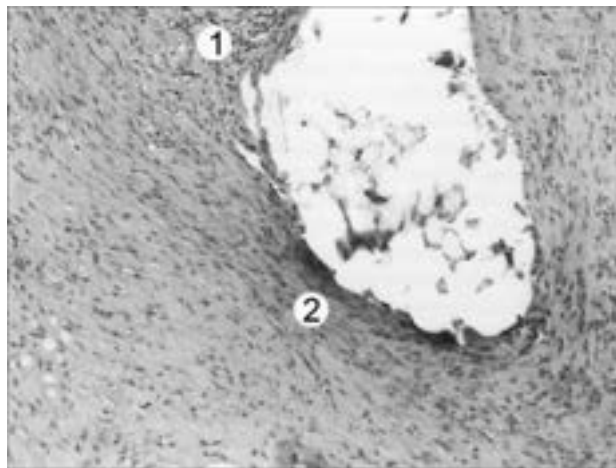


Рис. 1. Гістологічні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 7 добу дослідю. Інфільтрована ділянка (1), перифокальна молода грануляційна тканина (2)

У ділянках репарації визначаються прояви активного ангиогенезу, в новостворених гемокапілярах та поза їх межами визначаються еритроцити.

Електронно-мікроскопічне дослідження на 7 добу за умов імплантації піддослідним тваринам «легкої» поліпропіленової сітки показало активні процеси формування грануляційної тканини. Виявляються новоутворені гемокапіляри в просвіті яких наявні еритроцити, лейкоцити. Ендотеліоцити

таких мікросудин мають великі ядра в яких переважає еухроматин. В периферичних цитоплазматичних ділянках наявні мікропухирці та везикули. Базальна мембрана нечітка, на певних ділянках гомогенна (рис. 2). Також виявляються юні, паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити. Ультраструктурно такі нейтрофіли мали бобоподібне або посеgmentоване ядро в цитоплазмі визначалися чисельні осміофільні дрібні специфічні гранули.

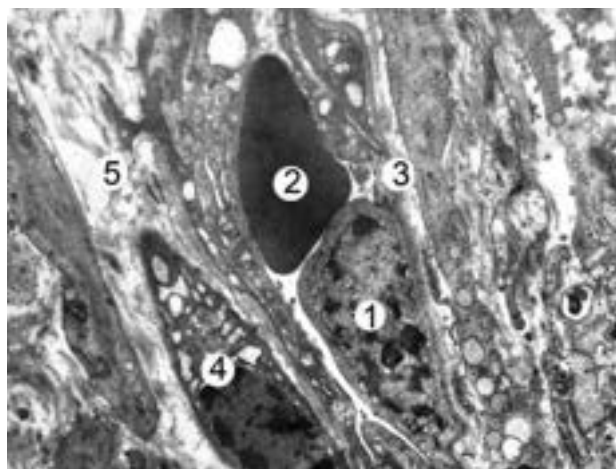


Рис. 2. Субмікроскопічні зміни гемокапіляра сполучної тканини навколо поліпропіленової сітки «легкої» на 7 добу дослідю. Ядро ендотеліоцита (1), еритроцит в просвіті капіляра (2), базальна мембрана (3), фібробласт (4), міжклітинна речовина (5). x9000

Проведене мікроскопічне вивчення на 14 добу за умов імплантації піддослідним тваринам «легкої» поліпропіленової сітки показало, що навколо фрагментів імплантованого матеріалу спостерігається формування більш зрілої грануляційної тканини із осередковими та дифузними запальними інфільтрата-

ми. Така грануляційна тканина включає зрілі і молоді фібробласти, окремі фіброцити, макрофаги, нейтрофільні гранулоцити та лімфоцити. Міжклітинна речовина сполучної тканини містить аморфний компонент та неупорядковано розміщені колагенові волокна, судин мікроциркуляторного русла небагато (рис. 3).

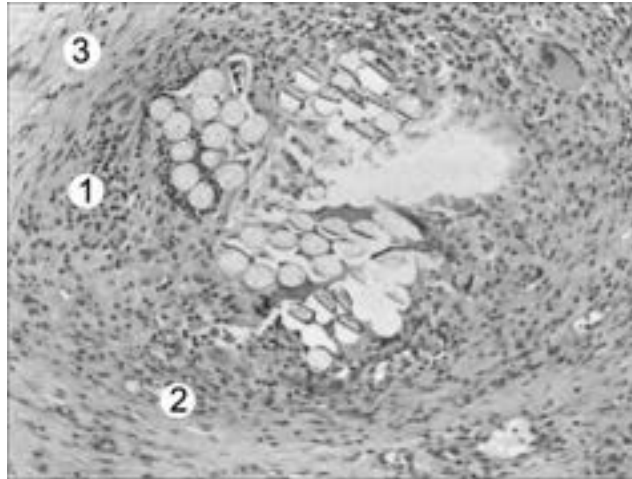


Рис. 3. Гістологічні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 14 добу дослідю. Лейкоцити (1), гемокапіляр (2), колагенові волокна (3). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

Електронно-мікроскопічні дослідження в цей термін при застосуванні «легкої» поліпропіленової сітки показали, що в таких запальних гістолокоцитарних ділянках виявляються активні сегментоядерні нейтрофіли, що містили декілька фрагментів осміюфільних ядер, в цитоплазмі дрібну специфічну, осміюфільну зернистість (рис. 4).

У набряклому аморфному компоненті міжклітинної речовини поміж клітинами визначалися електронно щільні, гомогенні волокнисті утвори. Серед клітин також визначалися макрофаги-гістіоцити, що мали ядра, подекуди із

глибокими інвагінаціями каріолеми. В їх цитоплазмі наявні осміюфільні первинні та лізосоми та вторинні фагосоми, плазмолема формує вип'ячування для активного процесу фагоцитозу (рис. 4).

Поряд із нейтрофілами виявляються лімфоцити із округлими осміюфільними ядрами, в частини з них локально розширений перинуклеарний простір, вони містять тонкий обідок цитоплазми із поодинокими органелами (рис. 5). У грануляційній тканині перифокальних ділянок імплантованого матеріалу колагенові волокна розміщені переважно хаотично, зливаються між собою, аморфний компонент набряклий.

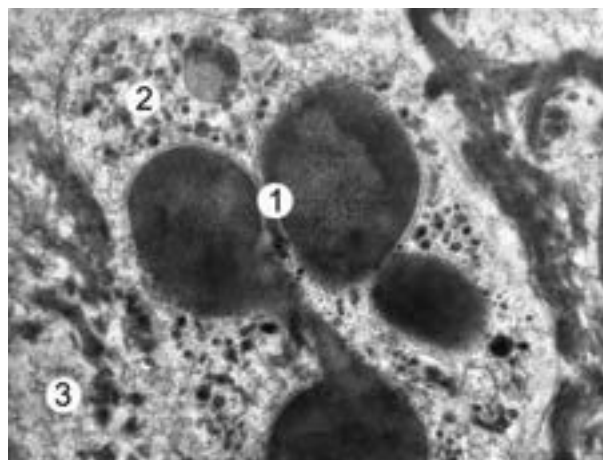


Рис. 4. Субмікроскопічні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 14 добу дослідю. Фрагменти ядер сегментоядерного нейтрофіла (1), гранули в цитоплазмі (2), міжклітинна речовина (3). $\times 15000$

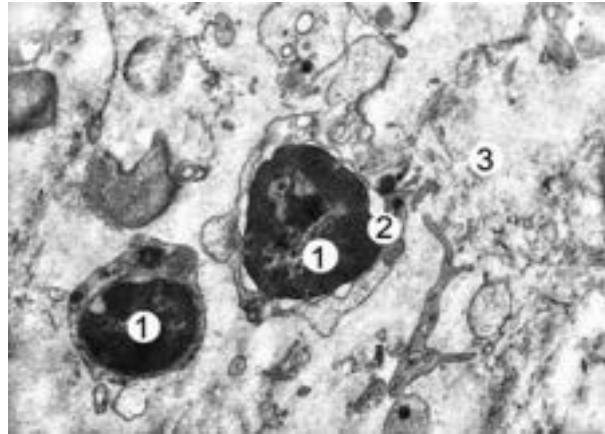


Рис. 5. Субмікроскопічні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 14 добу дослідю. Ядра лімфоцитів (1), розширений перинуклеарний простір (2), міжклітинна речовина (3). x7000

У новоствореній грануляційній тканині виявляються фібробласти неправильної, видовженої форми. В їх цитоплазмі визначаються розширені, чисельні каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, вакуолізовані мітохондрії із фрагментованими кристами, розетки полісом. У периферійних, ектоплазматичних зонах визначаються новостворені фібрили колагенових волокон. Ядра таких

клітин мали овальну форму, з неглибокими інвагінаціями мембран каріолеми, в каріоплазмі переважав еухроматин, рідко виявлялися ядерця (рис. 6). Окрім фібробластів виявлялися також фіброцити, що містили ядра округло-овальні ядра, в яких переважав гетерохроматин, цитоплазма клітин мала невелику площу, та поодинокі органили синтетичного та енергетичного апарату (рис. 7).

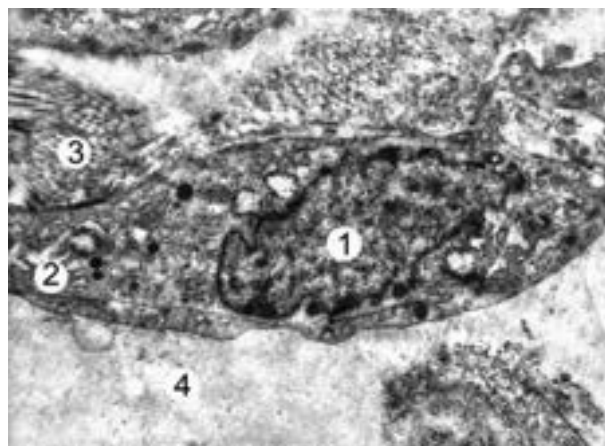


Рис. 6. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 14 добу дослідю. Ядро фібробласта (1), каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (2), колагенові фібрили (3), аморфна речовина (4). x9000

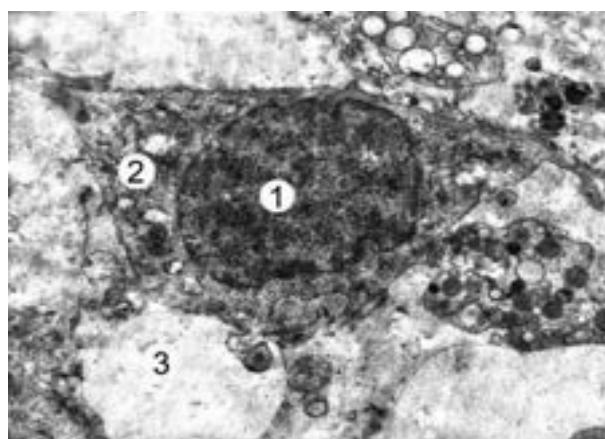


Рис. 7. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо поліпропіленової сітки «легкої» на 14 добу дослідю. Ядро фіброцита (1), цитоплазма (2), аморфна речовина (3). x9000

Ультраструктурне вивчення матеріалу на 21 добу експерименту показало, що серед клітин фібробластичного ряду переважають зрілі, активно синтезуючі фіброласти, що містять невелике, округло-овальне ядро з чітким ядрцем та добре виражені в цитоплазмі органели синтетичного апарату – комплекс Гольджі і гранулярну ендоплазматичну сітку, їх канальці та цистерни нерівномірно

розширені, везикули просвітлені, різних розмірів, мікропухирці та вільні рибосоми рівномірно розміщені в гіалоплазмі (рис. 8).

Також визначалися чисельні фіброцити, які мали неправильну, витягнуту або крилату форму, невелику площу цитоплазми із поодинокими органелами та видовжене, осміофільне ядро з чіткими мембранами каріолеми.

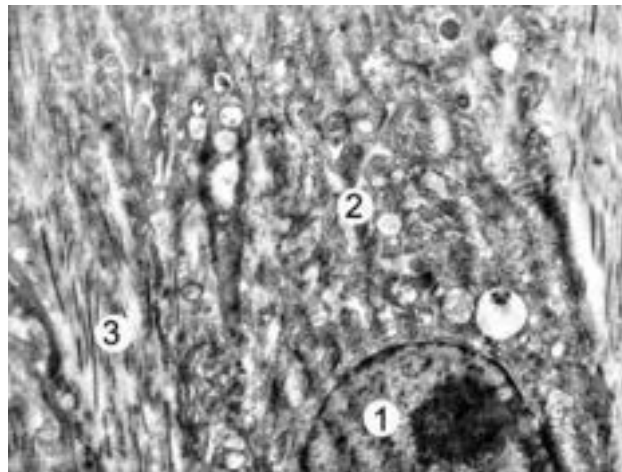


Рис. 8. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо «легкої» поліпропіленової сітки на 21 добу дослідю. Ядро фібробласти (1), канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (2), колагенові фібрили (3). $\times 15000$

Мікроскопічне вивчення тканин в місці імплантації сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 7 добу експерименту показало як і в попередній експериментальній групі тварин формування молоді грануляційної тканини із залученням клітин фібробластичного та лейкоцитарного ряду. У та-

ких ділянках виявлялися лейкоцити, макрофаги, значне число молодих та зрілих фіброblastів. Характерною ознакою такої грануляційної тканини було утворення чисельних гемокапілярів, в їх просвітах та поміж клітинами виявлялося багато лейкоцитів та еритроцитів (рис. 9).

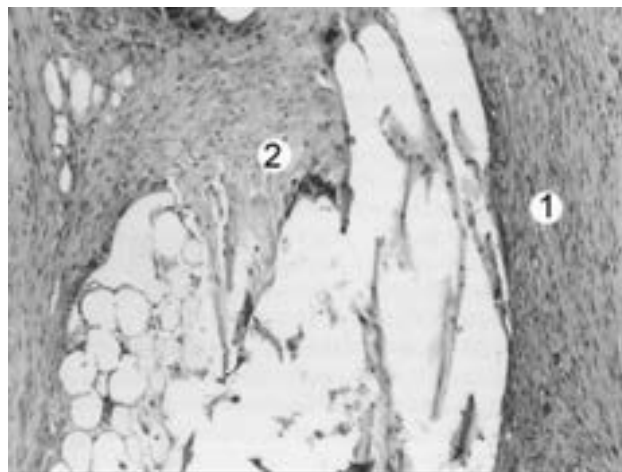


Рис. 9. Мікроскопічні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 7 добу дослідю. Молода грануляційна тканина (1), молоді фібробласти (2)

Субмікроскопічно у сполучній тканині навколо імплантованого матеріалу визначалися новостворені гемокапіляри із вираженими ендотеліоцитами, в їх просвітах наявні формені елементи крові. Їх стінка чітко контурована. Ядра ендоте-

ліальних клітин неправильної форми з чіткими мембранами каріолеми, подекуди з інвагінаціями. Цитоплазма без вираженого набряку, виявляються мікропіноцитозні пухирці та кавеоли. Базальна мембрана чітка, без вираженого набряку (рис. 10).

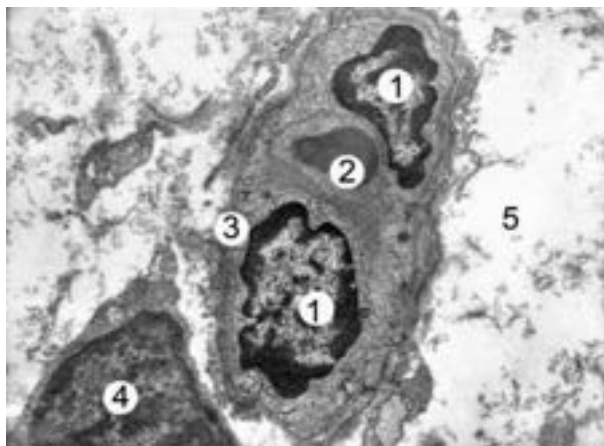


Рис. 10. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 7 добу дослідю. Ядра ендотеліоцитів(1), еритроцит в просвіті капіляра (2), базальна мембрана (3), фрагмент фіброцита (4), аморфна речовина (5). x7000

Проведені ультраструктурні дослідження перифокальних ділянок навколо імплантованого матеріалу на 7 добу дослідю показали наявність молодих, активних фіброblastів, що містили великі, видовжені ядра, з великими осміофільними ядерцями. Органели

синтетичного апарату представлені канальцями ендоплазматичної сітки, які розгалужені із чисельними рибосомами фіксованими до їх мембран. Комплекс Гольджі локалізувався парануклеарно утворений із цистерн, вакуолей та мікропухирців (рис. 11).

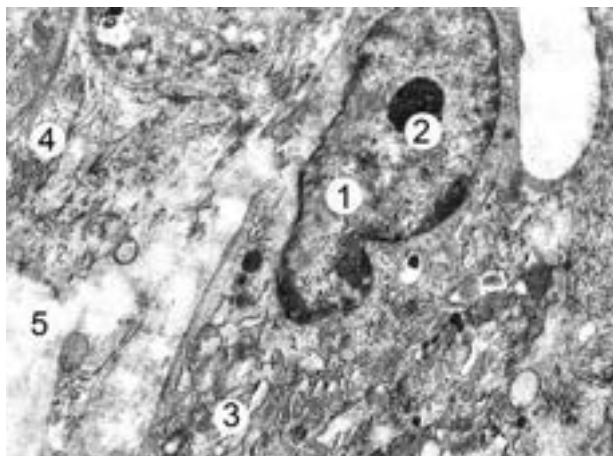


Рис. 11. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо поліпропіленової сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 7 добу дослідю. Ядро фіброblаста (1), з ядерцем (2), канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (3), колагенові фібрили (4), аморфна речовина (5). x10000

Мікроскопічне дослідження на 14 добу експерименту за умов застосування сітки «Capromesh» в комбінації з PRP показало, що стан зрілої грануляційної тканини значно вираженіший як у групі тварин яким імплантували «легку» поліпропіленову сітку, в меншій мірі виражені запальні інфільтрати.

Субмікроскопічне вивчення тканини навколо імплантованого матеріалу також показали помірні запальні зміни та менш виражені із аналогічним терміном спостереження в групі тварин, яким імплантували «легку» поліпропіленову сітку. У таких ділянках визначалися паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли, активні макрофаги, лімфоцити інколи тканинні базофіли. Макрофаги мали в цитоплазмі об'ємні осміофільні фагосоми та первин-

ні лізосоми, їх ядра округлої форми з нечіткими мембранами та вираженим ядерцем (рис. 12).

Лімфоцити мали округле, електронно щільне ядро, вузький обідок цитоплазми, плазмолема формувала вирости для процесу міграції у вогнище запалення. Гемокапіляри в цей термін експерименту мали чітко структуровану стінку, в просвіті виявлялися формені елементи крові. У міжклітинній речовині переважають чисельні колагенові фібрили та волокна, котрі локалізуються пухко, неупорядковано, аморфний компонент міжклітинної речовини локально набряклий. Фіброblасти мають видовжене, неправильної форми ядро, добре виражені канальці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі. В ектоплазмі визначаються тонкі колагенові фібрили (рис. 13).

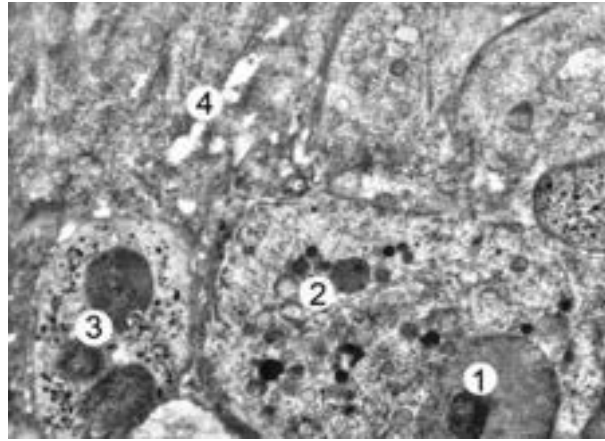


Рис. 12. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 14 добу дослідю. Ядро з ядерцем макрофага (1), лізосоми (2), сегментоядерний нейтрофіл (3), міжклітинна речовина (4). x7000

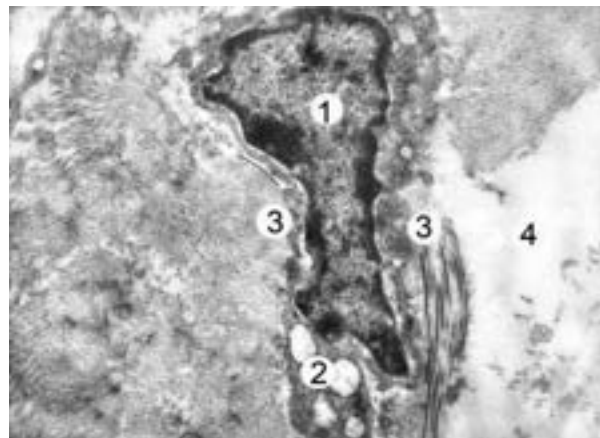


Рис. 13. Ультраструктурні зміни сполучної навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 14 добу дослідю. Ядро фібробласта (1), каналці гранулярної ендоплазматичної сітки (2), колагенові фібрили (3), аморфна речовина (4). x12000

Мікроскопічне вивчення сформованої сполучної тканини навколо ділянок імплантації сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 21 добу дослідю показало, що запальні лейкоцитарні інфільтрати практично відсутні, визначаються поодинокі лімфоцити та нейтрофіли. Серед клітин фібробластичного ряду переважають молоді та зрілі фібробласти

та невелика кількість фіброцитів. Навколо фрагментів поліпропіленової сітки колагенові волокна розташовуються концентрично та більш паралельно, впорядковано у віддалених ділянках, що свідчить про утворення фіброзної тканини. Кровоносні судини поодинокі, розміщені ближче до імплантового матеріалу (рис. 14).

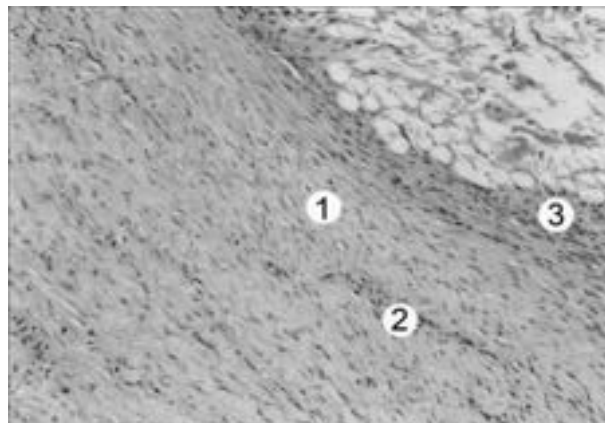


Рис. 14. Мікроскопічні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 21 добу дослідю. Паралельно розміщені колагенові волокна (1), фібробласти та фіброцити (2), зріла грануляційна тканина (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином. x200

Субмікроскопічно досліджено, що в перифокальних ділянках наявні зрілі, активно функціонуючі фібробласти, що мають у цитоплазмі добре розвинені органили синтетичного апарату. Виявляється гіперплазована гранулярна ендоплаз-

матична сітка. Частина її каналців розширена, на їх мембранах виявляються чисельні рибосоми, наявні везикули та мікропухирці. У парануклеарному просторі виявляються диктіосоми комплексу Гольджі (рис. 15).

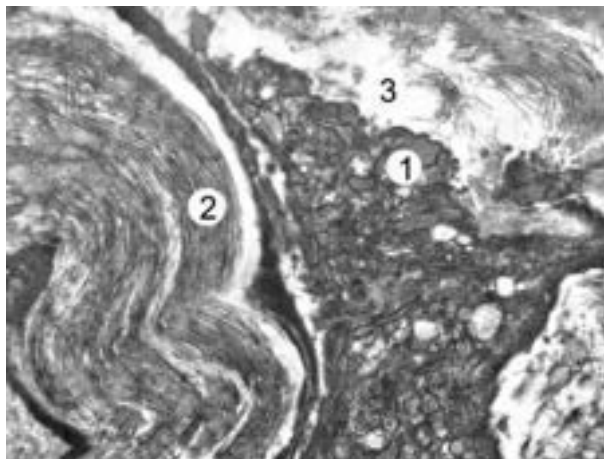


Рис. 15. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 21 добу досліджу. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі фібробласта (1), колагенові фібрили (2), аморфна речовина (3). $\times 12000$

У ділянках навколо імплантованого матеріалу та у віддалених зонах визначаються пучки колагенових волокон, котрі розміщені переважно паралельно, впорядковано, між якими розміщені довгі відростки фібробластів. Аморфного компоненту міжклітинної речовини небагато. Поміж пучка-

ми колагенових волокон також визначаються зрілі клітини фібробластичного диферону – фіброцити, котрі характеризувалися округлими інвагінаціями ядер, чіткими мембранами каріолеми, в яких переважав гетерохроматин. Цитоплазма мала невелику площу, слабо розвинені органили (рис. 16).

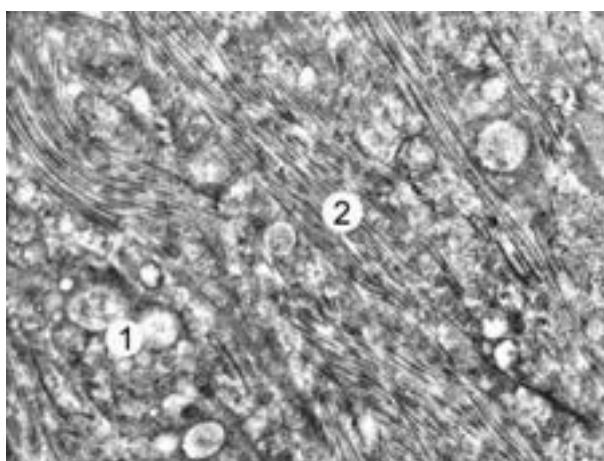


Рис. 16. Ультраструктурні зміни сполучної тканини навколо сітки «Capromesh» в комбінації з PRP на 21 добу досліджу. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі фібробласта (1), колагенові фібрили (2). $\times 12000$

Отже, проведені мікроскопічні та електронно-мікроскопічні дослідження після імплантації сітки «Capromesh» в комбінації з PRP встановили, що на 14 добу досліджу у сполучній тканині запальні зміни не такі значні, як при імплантації «легкої» поліпропіленової сітки. Краще виразні ознаки зменшення запальної реакції та формування волокнистих структур навколо матеріалу сітки. У пізній термін експерименту (21 доба) на мікроскопічному та електронно мікроскопічному рівнях встановлено

достовірно менша кількість ділянок лейкоцитарної інфільтрації, значне покращення васкуляризації, формування колагенових волокон навколо матеріалу «легкої» сітки за участю фібробластів.

Висновки: 1. За умов імплантації в ретромускулярний простір передньої черевної стінки «легкої» поліпропіленової сітки і сітки «Capromesh» в комбінації з PRP досліджено морфологічні та ультраструктурні зміни м'язово-апоневротичного шару в експерименті дозволило

визначити істотні відмінності тканинних реакцій в різні терміни проведення досліджуваного матеріалу. 2. Доведено присутність помірно вираженої запальної реакції тканин на 14 добу дослідження в ділянці імплантації сітки «Саргомеш» в комбінації з PRP в порівнянні з «легкою» де запальна реакція включала гострі прояви асептичного запалення із значною виразністю реакції тканин. На 21 добу експерименту за умов імплантації сітки «Саргомеш» в комбінації з PRP спостерігали стабілізацію тканинної реакції на імплант із затуханням запальних змін про що свідчила достовірно менша кількість ділянок лейкоцитарної інфільтра-

ції, значне покращення васкуляризації та формування колагенових волокон навколо матеріалу сітки за участю фібробластів. 3. Проведені морфологічні та ультраструктурні дослідження визначили пріоритетність використання сітки «Саргомеш» в комбінації з PRP при виборі матеріалу за умов виконання алогерніопластики.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому, доцільним вважаємо впровадження отриманих експериментальних досліджень в клінічну практику, з наступним порівняльним аналізом використання інших методик та матеріалів в хірургії черевних гриж.

Список використаної літератури

1. Liang MK, Holihan JL, Itani K, Alawadi ZM, Gonzalez JR, Askenasy EP, et al. Ventral Hernia Management: Expert Consensus Guided by Systematic Review. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):80-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001701.
2. Halm JA, Heisterkamp J, Veen HF, Weidema WF. Long-term follow-up after umbilical hernia repair: are there risk factors for recurrence after simple and mesh repair. *Hernia*. 2005 Dec;9(4):334-7. doi: 10.1007/s10029-005-0010-1.
3. Rosen MJ, Aydogdu K, Grafmiller K, Petro CC, Faiman GH, Prabhu A. A Multidisciplinary Approach to Medical Weight Loss Prior to Complex Abdominal Wall Reconstruction: Is it Feasible? *J Gastrointest Surg*. 2015 Aug;19(8):1399-406. doi: 10.1007/s11605-015-2856-6.
4. Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, Church JM, Seyidova-Khoshknabi D, Remzi FH. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):64-71. doi: 10.1097/DCR.0b013e31827175f6.
5. Al Chalabi H, Larkin J, Mehigan B, McCormick P. A systematic review of laparoscopic versus open abdominal incisional hernia repair; with meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2015 Aug;20:65-74. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.05.050.
6. Awaiz A, Rahman F, Hossain MB, Yunus RM, Khan S, Memon B, et al. Meta-analysis and systematic review of laparoscopic versus open mesh repair for elective incisional hernia. *Hernia*. 2015 Jun;19(3):449-63. doi: 10.1007/s10029-015-1351-z.
7. Piatnochka VI. Outcomes of surgical treatment of obese patients with ventral and incisional hernias. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2019;54(1):104-109.
8. Albino FP, Patel KM, Nahabedian MY, Sosin M, Attinger CE, Bhanot P. Does mesh location matter in abdominal wall reconstruction? A systematic review of the literature and a summary of recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Nov;132(5):1295-304. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c393.
9. Reinhold W. Minimally invasive sublay mesh repair of Abdominal wall hernias with the MILOS technique (mini or less open sublay repair). *Management of Abdominal Hernias*. 2017:387-92. DOI:10.1007/978-3-319-63251-3_27.
10. Schwarz J, Reinhold W, Bittner R. Endoscopic mini/less open sublay technique (EMIOS)-a new technique for ventral hernia repair. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Feb;402(1):173-80. doi: 10.1007/s00423-016-1522-0.
11. Reinhold W, Berger C, Bittner R. Endoscopic and endoscopically assisted mini or less open sublay mesh repair (EMIOS and MILOS) of abdominal wall hernias: Update and 10-year experience of a single institution. *International Journal of Abdominal Wall and Hernia Surgery*, 2022;5(4):165-78. DOI: 10.4103/ijawhs.ijawhs_61_22.
12. Mavros MN, Athanasiou S, Alexiou VG, Mitsikostas PK, Peppas G, Falagas ME. Risk factors for mesh-related infections after hernia repair surgery: a meta-analysis of cohort studies. *World J Surg*. 2011 Nov;35(11):2389-98. doi: 10.1007/s00268-011-1266-5.
13. Albino FP, Patel KM, Nahabedian MY, Sosin M, Attinger CE, Bhanot P. Does mesh location matter in abdominal wall reconstruction? A systematic review of the literature and a summary of recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Nov;132(5):1295-304. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c393.

COMPARATIVE HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHANGES IN ANTERIOR ABDOMINAL WALL TISSUES AFTER IMPLANTATION OF «CAPROMESH» MESH IN COMBINATION WITH PRP AND «LIGHT» POLYPROPYLENE MESH IN AN EXPERIMENT

Abstract. A systematic review of a recently published meta-analysis shows that laparoscopic and open allogeneoplasty is a safe procedure with relatively short-term and long-term results. A new minimally invasive technique has been developed that allows the mesh to be placed in the retroperitoneal space through a small transhernial incision, avoiding significant trauma to the abdominal wall and contact with the abdominal cavity. However, this type of operation does not involve fixation of the mesh in the retromuscular space, which can lead to a number of complications. The analysis of the obtained results determines the relevance of this study. **Objective.** To compare the features of the ultrastructural reaction of the tissues of the muscle-aponeurotic layer of tissues to the implantation of «Capromesh» in combination with PRP and polypropylene meshes in an experiment.

Material and methods. The study was conducted on 16 same-sex pigs of the Vietnamese breed weighing at least 10 kg, which were divided into 2 groups. Histological and ultrastructural changes in the tissues of the muscle-aponeurotic layer of the anterior abdominal wall after implantation in the retromuscular space of «Capromesh» in combination with PRP (plasma enriched with growth factors) and polypropylene meshes were studied in the experiment.

The results. A significant difference in tissue reactions at different times of the experiment on the implanted material was proven. The conducted microscopic and electron microscopic studies after the implantation of the «Capromesh» mesh in combination with PRP established that starting from the 7th day of the experiment, the inflammatory changes in the tissues of the muscle-aponeurotic layer are not as significant as during the implantation of the polypropylene mesh. Starting from the 14th day of the experiment, the signs characterizing the reduction of the inflammatory reaction and the more intense formation of fibrous structures around the mesh material are much better expressed. On the 21st day of the experiment, at the microscopic and electron microscopic levels, a significantly smaller number of areas of leukocyte infiltration, intensive vascularization from the formation of collagen fibers with the participation of fibroblasts around the «Capromesh» mesh material in combination with PRP was established.

Conclusions. The conducted micro- and ultrastructural studies determined the priority of using the «Capromesh» mesh in combination with PRP under the conditions of material selection when performing retromuscular allogeneoplasty.

Key words: primary ventral hernia; diastasis; morphological and ultrastructural changes of tissues; net; rationale for choosing the type of mesh material.

Відомості про авторів:

П'ятночка Володимир Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Довга Ірина Ігорівна – аспірант кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Piatnochka Volodymyr I. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Dovha Iryna I. – Postgraduate student of the Department of Surgery I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 11.08.2023 р.

Рецензент – проф. В. П. Польовий (Чернівці)

УДК 616.833:611.97/.98]-001:616-005-07-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.30

В. В. Кошарний, Л. В. Абдул-Огли, Є. М. Бойко, С. С. Ткаченко*, К. А. Кушнарєва
*Кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії (зав. – проф. О. О. Нефьодова);
*фізіології (зав. – проф. О. Г. Родинський); Дніпровського державного медичного університету
МОЗ України, м. Дніпро*

ДЕЯКІ ВАРІАНТИ ФЕТАЛЬНОЇ ТОПОГРАФІЇ ДОВГИХ ГІЛОК КРИЖОВОГО СПЛЕТЕННЯ

Резюме. В умовах воєнного часу різко збільшилась частота ушкодження нервів нижньої кінцівки. Відкриті ушкодження складають переважну більшість травм периферійних нервів. Розуміння варіацій топографії та стану навколишніх структур м'яких тканин дозволяє детально оцінити стан периферійних нервів нижньої кінцівки, діагностувати точне місце ушкодження, вид нейропатії, обрати тактику лікування та реабілітації. Метою дослідження було встановити варіанти фетальної топографії довгих гілок крижового сплетення. Матеріал для вивчення топографо-анатомічних особливостей довгих гілок крижового сплетення слугувало 26 плодів людини 5-7 місяців. Сідничий нерв є найбільшим нервом у людини, що бере свій початок від вентрального відділу спинномозкових нервів від L4 до S3 і містить волокна як із заднього, так і з переднього відділів попереково-крижового сплетення. Сідничий нерв проходить по всій задній поверхні нижньої кінцівки аж до стопи. Сідничий нерв іннервує значну частину шкіри і м'язів стегна, гомілки і стопи. Було встановлено, що довгі гілки крижового сплетення можуть піддаватися стисненню чи ушкодженню у різних ділянках свого анатомічного ходу. Серед варіантів анатомічної мінливості довгих гілок крижового сплетення найбільш часто виявляються особливості топографії сідничного нерва. У трьох досліджених плодів 180,0 мм, 215,0 мм, 255 мм ТКД виявлений високий варіант галуження сідничого нерва, при чому особливості довгих гілок крижового сплетення у наведених плодів були однобічними. У такому випадку при оцінці клінічної симптоматики практикуючі лікарі мають враховувати варіанти білатеральної асиметрії. Перспективи подальших досліджень. Поглиблення вивчення варіантної анатомії довгих гілок крижового сплетення у плодів людини різного віку.

Ключові слова: топографія нижніх кінцівок, крижове сплетіння, м'язи нижньої кінцівки, нерви нижньої кінцівки.

В умовах воєнного часу різко збільшилась частота ушкодження нервів нижньої кінцівки [1]. Відкриті ушкодження складають переважну більшість травм периферійних нервів. Близько в третині випадків такі ушкодження супроводжуються поєднаними ушкодженнями м'яких тканин та великих судин. Закриті травми периферійних нервів переважно мають компресійно-ішемічний та тракційний механізм ураження [2, 3]. Довгі гілки крижового сплетення можуть піддаватися стисненню чи ушкодженню у різних ділянках свого анатомічного ходу.

Оцінка клінічної симптоматики та дослідження нервової провідності є основою діагностики ушкоджень нервів нижньої кінцівки. Використання додаткових методів візуалізації, зокрема ультразвукової діагностики та магнітно-резонансної томографії (МРТ), дозволяє отримати вичерпну інформацію про потенційну причину та місце защемлення нерва [4-6].

З довгих гілок крижового сплетення найбільш часто виявляються варіанти топографії сідничного нерва [7]. Стиснення сідничного нерва призводить до «синдрому грушоподібного м'яза» [8]. У сучасній літературі [9, 10] описано шість анатомічних варіантів виходу сідничного нерва з підгрушоподібного отвору:

- Тип I: сідничний нерв проходить нижче грушоподібного м'яза, нерозділений.
- Тип II: сідничний нерв ділиться над грушоподібним м'язом; одна частина виходить разом із грушоподібним м'язом, інша – нижче від нього. Через грушоподібний м'яз проходить загальний малогомілковий нерв. Це особливо проблематично, коли загальний малогомілковий нерв проходить між двома сухожиллями грушоподібного м'яза. У 10 % сідничний нерв проходив через грушоподібний м'яз або вище нього.
- Тип III: сідничний нерв ділиться над грушоподібним м'язом; одна частина проходить спе-

реду від грушоподібної м'язи, інша – позаду від нього.

- Тип IV: сідничний нерв виходить через грушоподібний м'яз, нерозділений.
- Тип V: сідничний нерв ділиться над грушоподібним м'язом; одна частина виходить через грушоподібний м'яз, інша вище від нього.
- Тип VI: сідничний нерв відділяється від верхнього боку грушоподібного м'язу позаду, нерозділений.

Розуміння варіацій топографії та стану навколишніх структур м'язих тканин дозволяє детально оцінити стан периферійних нервів нижньої кінцівки, діагностувати точне місце ушкодження, вид нейропатії, обрати тактику лікування та реабілітації [11-12].

Мета дослідження: встановити варіанти фетальної топографії довгих гілок крижового сплетення.

Матеріал і методи. Вивчення топографо-анатомічних особливостей довгих гілок крижового сплетення проведено на 26 плодах людини 5-7 місяців 136,0-270,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою методів тонкого препарування та морфометрії.

Результати дослідження та їх обговорення. Сідничний нерв є найбільшим нервом у людини, що бере свій початок від вентрального відділу спинномозкових нервів від L4 до S3 і містить волокна як із заднього, так і з переднього відділів попереково-крижового сплетення. Сідничний нерв проходить по всій задній поверхні нижньої кінцівки аж до стопи. Сідничний нерв іннервує значну частину шкіри і м'язів стегна, гомілки і стопи. При макроскопічному дослідженні топографії сідничного нерва у більшості досліджених плодів спостерігалася його типова будова, в трьох випадках виявлені варіанти його галузнення, а саме у плодів 180,0 мм, 215,0 мм, 255 мм ТКД.

У плода 180,0 мм ТКД виявлено варіант галузнення лівого сідничного нерва на великогомілковий і загальний малоомілковий нерви, при цьому великогомілковий нерв виходив з підгрушоподібного отвору, а загальний малоомілковий нерв – вище, через черевце грушоподібного м'язу. У плода 180,0 мм ТКД стовбур правого сідничного нерва розгалужувався на великогомілковий і загальний малоомілковий нерви на 10,0 мм нижче підгрушоподібного отвору.

У плода 215,0 мм ТКД виявлено високий варіант галузнення лівого сідничного нерва. Лівий сідничний нерв виходить з порожнини таза через підгрушоподібний отвір, проходить позаду близнюкових м'язів, сухожилка внутрішнього затульного м'язу, квадратного м'язу стегна. Згодом лівий сідничний нерв даного плода переходить на стегно, де на рівні його середньої третини, а саме на 27,0 мм нижче підгрушоподібно-

го отвору розгалужується на дві гілки: товстішу – великогомілковий нерв і порівняно тоншу – загальний малоомілковий нерв (рис. 1). У даного плода іннервацію півсухожилкового м'язу здійснюють дві м'язові гілки сідничного нерва, довжиною 6,0 та 7,0 мм, які вступають у товщу м'язу під гострим кутом. Іннервацію довгої головки двоголового м'язу стегна здійснює м'язова гілка сідничного нерва, довжиною 8,0 мм, що вступає у товщу згаданого м'язу майже під прямим кутом. Довжина великогомілкового нерва до галузнення на присередній та бічний підшшові нерви становить 32,0 мм. На рівні нижнього кута підколінної ямки від великогомілкового нерва відходять м'язові гілки до м'язів згиначів гомілки, суглобові гілки до колінного суглоба, міжкістковий нерв гомілки та присередній шкірний нерв литки. На рівні верхнього кута підколінної ямки загальний малоомілковий нерв галузиться на дві кінцеві гілки – поверхневий та глибокий малоомілковий нерви. Довжина загального малоомілкового нерва до поділу 18,0 мм.

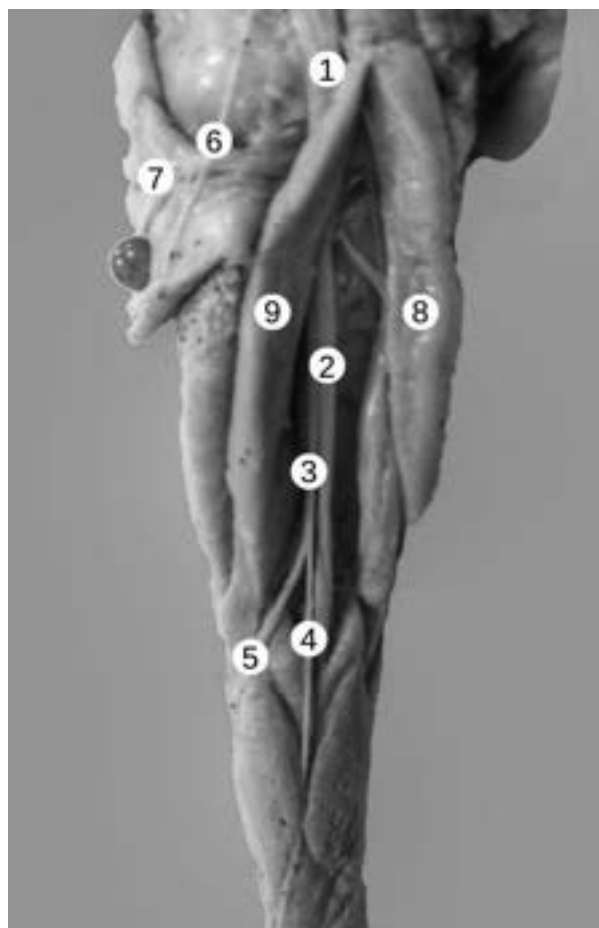


Рис. 1. Ліва нижня кінцівка плода 210,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,2х: 1 – сідничний нерв; 2 – великогомілковий нерв; 3 – загальний малоомілковий нерв; 4 – бічний шкірний нерв литки; 5 – поверхневий малоомілковий нерв; 6 – нижній сідничний нерв; 7 – великий сідничний м'яз; 8 – півсухожилковий м'яз; 9 – довга головка двоголового м'язу стегна

У плода 255,0 мм ТКД також виявлено високий варіант галуження правого сідничного нерва. Правий сідничний нерв виходить із порожнини таза через підгрушоподібний отвір разом із заднім шкірним нервом стегна, двома нижніми сідничними нервами та нижніми сідничними артеріями і нервами. Сідничний нерв проходить на 6,0 мм збоку сідничного горба, розташовуючись під великим сідничним м'язом. Довжина правого сідничного нерва в межах сідничної ділянки становить 12,0 мм (рис. 2).

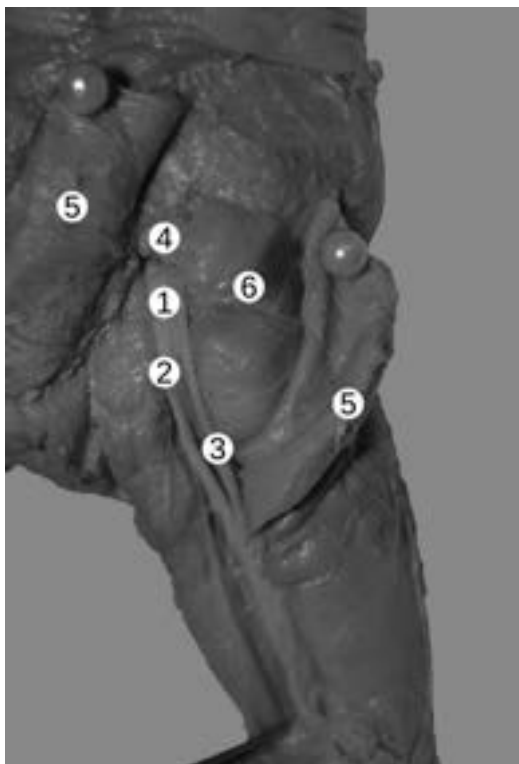


Рис. 2. Права сіднична ділянка плода 255,0 мм ТКД. Фото макропрепарату. Зб. 2,2х: 1 – сідничний нерв; 2 – великогомілковий нерв; 3 – загальний малогомілковий нерв; 4 – грушоподібний м'яз; 5 – великий сідничний м'яз; 6 – середній сідничний м'яз

На відстані 8,0 мм нижче підгрушоподібного отвору сідничний нерв ділиться на великогомілковий та загальний малогомілковий нерви. Довжина великогомілкового нерва від місця галуження від сідничного нерва до підколінної ямки становить 51,0 мм, а його загальна довжина – 92,0 мм. У даного плода великогомілковий нерв на рівні підколінної ямки розташовується позаду підколінної вени, згодом проходить під сухожилковою дугою камбалоподібного м'яза у гомілково-підколінний

канал. Після виходу з гомілково-підколінного каналу великогомілковий нерв прямує донизу, огинає присередню кісточку, проходить під тримачем м'язів-згиначів, і розгалужується на дві гілки – присередній та бічний підшовові нерви.

Загальний малогомілковий нерв довжиною 45,0 мм розташовується збоку від великогомілкового нерва. Від останнього брала свій початок три м'язові гілки, які підходили до довгої головки двоголового м'яза стегна з його передньої поверхні, а до короткої головки двоголового м'яза стегна прямувало дві м'язові гілки від загального малогомілкового нерва. На 5,0 мм вище бічного надвиростка стегнової кістки загальний малогомілковий нерв розгалужується на поверхневий і глибокий малогомілкові нерви. Поверхневий малогомілковий нерв проходить під довгим малогомілковим м'язом, потім переходить на присередню поверхню короткого малогомілкового м'яза і в ділянці нижньої третини гомілки розгалужується на тильні шкірні нерви стопи. Після відгалуження від загального малогомілкового нерва глибокий малогомілковий нерв прямує донизу через передню між м'язову перегородку гомілки, разом з передньою великогомілковою артерією і віддає три м'язові гілки, які іннервують передню групу м'язів гомілки. Згодом глибокий малогомілковий нерв проходить під тримачами м'язів-розгиначів і виходить на тильну поверхню стопи.

Цікавим на нашу думку, є той факт, що варіантні особливості довгих гілок крижового сплетення у наведених плодів були однобічними.

Висновки. 1. Довгі гілки крижового сплетення можуть піддаватися стисненню чи ушкодженню у різних ділянках свого анатомічного ходу. 2. Серед варіантів анатомічної мінливості довгих гілок крижового сплетення найбільш часто зустрічаються особливості топографії сідничного нерва. 3. У трьох досліджених плодів 180,0 мм, 215,0 мм, 255 мм ТКД виявлений високий варіант галуження сідничного нерва, при чому особливості довгих гілок крижового сплетення у наведених плодів були однобічними. У такому випадку при оцінці клінічної симптоматики практикуючі лікарі мають враховувати варіанти білатеральної асиметрії.

Перспективи подальших досліджень. Поглиблення вивчення варіантної анатомії довгих гілок крижового сплетення у плодів людини різного віку.

References

1. Kyrychenko A, Tomakh N, Khanyukova I, Sanina N. Analysis of disability and rehabilitation needs of the anti-terrorist operation/joint forces operation participants in Ukraine. *Georgian Med News*. 2022;(333):77-85.

2. Stella M, Santolini E, Sanguineti F, Felli L, Vicenti G, Bizzoca D, et al. Aetiology of trauma-related acute compartment syndrome of the leg: A systematic review. *Injury*. 2019 Jul;50 Suppl 2: S57-S64. doi: 10.1016/j.injury.2019.01.047.
3. Kumar S, Mangi MD, Zadow S, Lim W. Nerve entrapment syndromes of the lower limb: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2023 Oct 2;14(1):166. doi: 10.1186/s13244-023-01514-6.
4. Nwawka OK, Lee S, Miller TT. Sonographic Evaluation of Superficial Peroneal Nerve Abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Oct;211(4):872-9. doi: 10.2214/AJR.17.19322.
5. Cocco G, Ricci V, Corvino A, Pacini P, Boccattonda A, Naňka O, et al. Ultrasound Imaging of the Sciatic Nerve. *Ultraschall Med*. 2023 Oct;44(5): e263-e273. English. doi: 10.1055/a-2095-2842.
6. Byun S, Morris S, Pather N. Magnetic resonance imaging study of the sciatic nerve variation in the pediatric gluteal region: Implications for the posterior approach of the sciatic nerve blockade. *Paediatr Anaesth*. 2022 Dec;32(12):1355-64. doi: 10.1111/pan.14545.
7. Kasapuram D, Ganapathy A, Harisha K, Bhukya S, Rani N, Singh S. Neuromuscular variations in the gluteal region – Embryological basis and clinical significance. *Clin Ter*. 2021 Mar 15;172(2):91-3. doi: 10.7417/CT.2021.2290.
8. Bharadwaj UU, Varenika V, Carson W, Villanueva-Meyer J, Ammanuel S, Bucknor M, et al. Variant Sciatic Nerve Anatomy in Relation to the Piriformis Muscle on Magnetic Resonance Neurography: A Potential Etiology for Extraplural Sciatica. *Tomography*. 2023 Feb 22;9(2):475-84. doi: 10.3390/tomography9020039.
9. Reynoso JP, De Jesus Encarnacion M, Nurmukhametov R, Melchenko D, Efe IE, Goncharov E, et al. Anatomical Variations of the Sciatic Nerve Exit from the Pelvis and Its Relationship with the Piriformis Muscle: A Cadaveric Study. *Neurol Int*. 2022 Oct 31;14(4):894-902. doi: 10.3390/neurolint14040072.
10. Annamalai A, Iwanaga J, Dumont AS, Loukas M, Tubbs RS. An Extremely Rare Case of a Sciatic Nerve Variant. *Kurume Med J*. 2023 Sep 25;68(3.4):255-8. doi: 10.2739/kurumemedj.MS6834001.
11. Rodriguez J, Suneja N, von Keudell A, Zhang D. Surgical demographics of acute thigh compartment syndrome. *Injury*. 2022 Oct;53(10):3481-5. doi: 10.1016/j.injury.2022.07.035.
12. Ruettermann M. Nerve compression syndromes: what more can we learn? *J Hand Surg Eur Vol*. 2023 Nov;48(10):973-5. doi: 10.1177/17531934231202410.

SOME OPTIONS OF FETAL TOPOGRAPHY OF THE LONG BRANCHES OF THE CROSS PLEXUS

Abstract. In the conditions of wartime, the frequency of damage to the nerves of the lower extremity increased sharply. Open injuries make up the vast majority of peripheral nerve injuries. Understanding variations in the topography and the condition of the surrounding soft tissue structures allows for a detailed assessment of the condition of the peripheral nerves of the lower limb, to diagnose the exact site of damage, the type of neuropathy, and to choose treatment and rehabilitation tactics. The purpose of the study will be to establish variants of the fetal topography of the long branches of the sacral plexus. The material for the study of topographical and anatomical features of the long branches of the sacral plexus was 26 human fetuses of 5-7 months. The sciatic nerve is the largest nerve in humans, originating from the ventral division of spinal nerves L4 to S3 and containing fibers from both the posterior and anterior lumbosacral plexuses. The sciatic nerve runs along the entire back surface of the lower limb up to the foot. The sciatic nerve innervates a significant part of the skin and muscles of the thigh, lower leg, and foot. It was established that the long branches of the sacral plexus can be subjected to compression or damage in different parts of its anatomical course. Among the variants of the anatomical variability of the long branches of the sacral plexus, the topography of the sciatic nerve is the most common. In the three studied fetuses of 180.0 mm, 215.0 mm, 255 mm TKD, a high branching variant of the sciatic nerve was detected, and the features of the long branches of the sacral plexus in the specified fetuses were unilateral. In this case, when assessing clinical symptoms, practicing doctors should take into account options for bilateral asymmetry. Prospects for further research. Deepening the study of the variant anatomy of the long branches of the sacral plexus in human fetuses of different ages.

Key words: topography of the lower limbs, sacral plexus, muscles of the lower limb, nerves of the lower limb

Відомості про авторів:

Кошарний Володимир Віталійович – доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Абдул-Огли Лариса Володимирівна – доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Бойко Євген Михайлович – аспірант кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Ткаченко Сергій Сергійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Кушнарєва Катерина Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Information about the authors:

Kosharnyi Volodymyr V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Dnipro State Medical University, Dnipro;

Abdul-Ogly Larisa V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, Dnipro;

Boyko Evgeny M. – Graduate student of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery, Dnipro State Medical University, Dnipro;

Tkachenko Serhii S. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Physiology Dnipro State Medical University, Dnipro;

Kushnaryova Kateryna A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of the Dnipro State Medical University, Dnipro.

Надійшла 17.08.2023 р.

Рецензент – проф. Т. В. Хмара (Чернівці)

І. Я. Дзюбановський, А. А. Ковальчук, О. І. Дзюбановський*

*Кафедри хірургії факультету післядипломної освіти (зав. – проф. І. Я. Дзюбановський), *хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука (зав. – проф. А. Д. Беденюк) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

ЕТАПНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ОРГАНІВ-МІШЕНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ ГОСТРОМУ ПЕРИТОНІТІ

Резюме. Однією із актуальних проблем в ургентній абдомінальній хірургії залишається гострий поширений перитоніт (ГПП), летальність при якому залишається високою, за рахунок розвитку синдрому поліорганної недостатності, незважаючи на застосування сучасних методів діагностики та лікування. Мета дослідження: обґрунтувати можливість застосування лапароскопічних методів лікування залежно від вираженості та етапності морфологічних змін органів-мішенів та строків змодельованого в експерименті перитоніту.

Матеріал і методи. В експерименті було використано 150 статевозрілих нелінійних шурів-самиць, масою 180,0-220,0 г, що були утримані на стандартному раціоні віварію Центральної науково-дослідної лабораторії з підтриманням харчового і питного режимів, рекомендованому нормами утримання лабораторних тварин. Тварини були розподілені на 5 груп – контрольну (30 шури) та 4 дослідні (120 шурів), яким проводилося моделювання гострого перитоніту шляхом інтраперитонеального введення 1 мл 30 % автокалу. Тварин дослідної групи було виведено із експерименту під тіопентал-натрієвим наркозом шляхом кровопускання на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му доби.

Результати дослідження. Морфогістохімічне дослідження органів-мішеней на 1-шу добу експерименту: спостерігалися моноорганні зміни (дослідження очеревини виявило її виражений набряк). У тонкій кишці встановлено незначну судинну реакцію базальної мембрани слизової оболонки. На 3-тю добу зміни залишалися моноорганними з наростаннями запальних явищ. На 5-ту добу констатовано поширення системної запальної відповіді на легені та нирки. У нирках у окремих вивідних каналцях візуалізувались ділянки із вогнищами дистрофічно-некротичних змін епітелію каналців. У легенях: в клітинному компоненті збільшувалась кількість еритроцитів та фібрину. На 7-му добу експерименту в процес залучалися серце та печінка. У серці спостерігалися дистонії і парези судин мікроциркуляторного русла, стаз еритроцитів, формування клітинних агрегатів в просвітах судин. У печінці спостерігається: повнокров'я центральних вен, прояви венозної застою.

Висновок. Грунтуючись на етапності морфогічних змін досліджуваних органів при різних строках моделювання гострого перитоніту дозволило нам теоретично обґрунтувати диференційований підхід до вибору типу хірургічних втручань.

Ключові слова: перитоніт, морфологія, моно- і поліорганні зміни.

Незважаючи на прогрес у діагностиці, розвитку інструментальних обстежень, методів хірургічного та післяопераційного лікування летальність залишається на доволі високому рівні [1-5], що спонукає до оптимізації та покращення вже існуючих та розробки нових методів і принципів лікування [6-8]. В умовах сьогодення основним принципом лікування хворих на гострий перитоніт (ГП) є мульти-дисциплінарний підхід. Незважаючи на удосконалення хірургічної техніки застосування раціональної антибіотикотерапії,

рівень летальності при перитоніті (6-90 %) свідчить про необхідність створення нового стратегічного напрямку з використанням міні-інвазивних технологій [9-11].

В свою чергу, можливість застосування лапароскопічних методів у лікуванні та санації при ГП обмежується його поширенням та ступенем тяжкості. Що зумовлює необхідність вивчення стадійності ураження внутрішніх органів на тлі змодельованого ГП для диференційованого вибору типу та термінів операційного лікування [12-14].

Мета дослідження: обґрунтувати можливість застосування лапароскопічних методів лікування залежно від вираженості та етапності морфологічних змін органів-мішенів та строків змодельованого в експерименті перитоніту.

Матеріал і методи. В експерименті було використано 150 статевозрілих нелінійних щурів-самиць, масою 180,0-220,0 г, що були утримані на стандартному раціоні виварію Центральної науково-дослідної лабораторії з підтриманням харчового і питного режимів, рекомендованому нормами утримання лабораторних тварин. Тварини були розподілені на 5 груп – контрольну (30 щурів) та 4 дослідні (120 щурів), яким проводилося моделювання ГП шляхом інтраперитонеального введення 1 мл 30 % автокалу. Тварин дослідної групи було виведено із експерименту під тіопентал-нагрієвим наркозом шляхом кровопускання на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му доби (рис. 1).

Результати дослідження та їх обговорення. Макроструктурні зміни досліджуваних органів при моделюванні локального перитоніту у тварин через 1, 3, 5 та 7 діб після початку експерименту показало (рис. 2), що:

- на 1-у добу у лабораторних тварин спостерігається: серозний перитоніт, розширення вен, набряк та поодинокі крововиливи;
- на 3-тю добу – серозно-фібринозний перитоніт, значний набряк, ціаноз кишківника, дрібновогнищеві крововиливи на стінці шлунка та тонкого кишечника;
- на 5-ту добу – фібринозний перитоніт з утворенням конгломерату з внутрішніх органів, фібрину. Стінки ШКТ ціанотично змінені, розширені кровоносні судини;
- на 7-му добу – наявність суцільного конгломерату з гнійним вмістом.

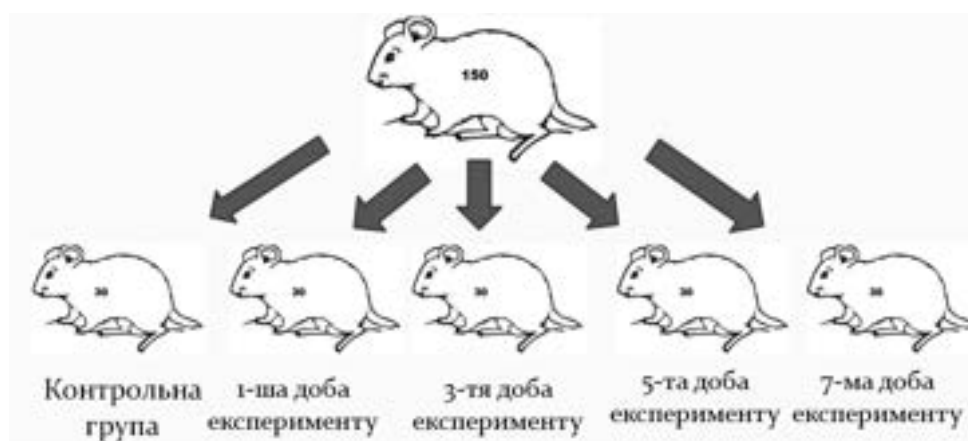


Рис. 1. Розподіл піддослідних тварин на підгрупи

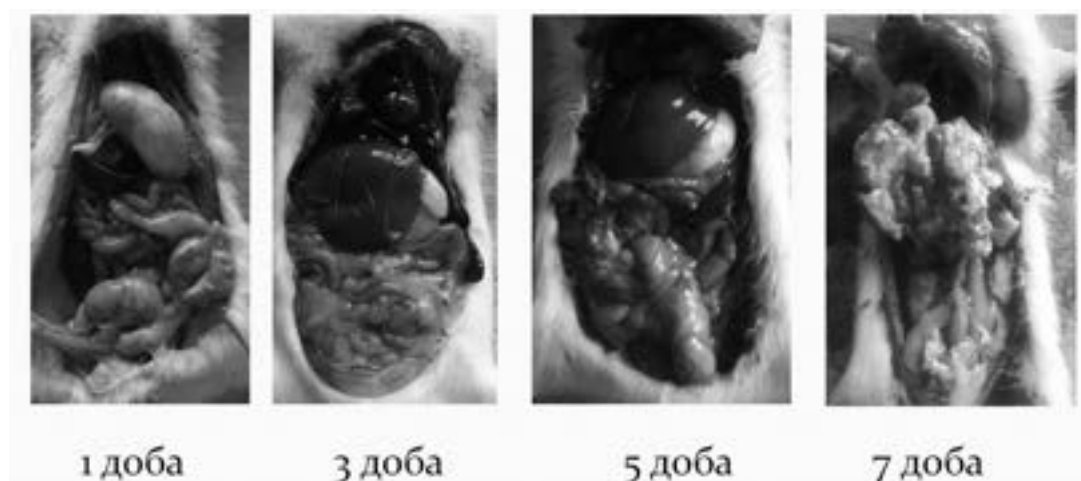


Рис. 2. Макроскопічні зміни у лабораторних тварин на різних етапах експерименту

Морфогістохімічне дослідження органів-мішеней на 1-шу добу експерименту: спостерігалися моноорганні зміни (дослідження **очеревини** виявило її виражений набряк). Переважна більшість мезотеліоцитів у ділянці найбільшого ушкодження перебували

у фазі гідропічної білкової дистрофії. У тонкій **кишці** встановлено незначну судинну реакцію базальної мембрани слизової оболонки. Кровонаповнення судин залишалось звичайним. Спостерігалися мінімальні запальні прояви в слизовій оболонці (рис. 3).

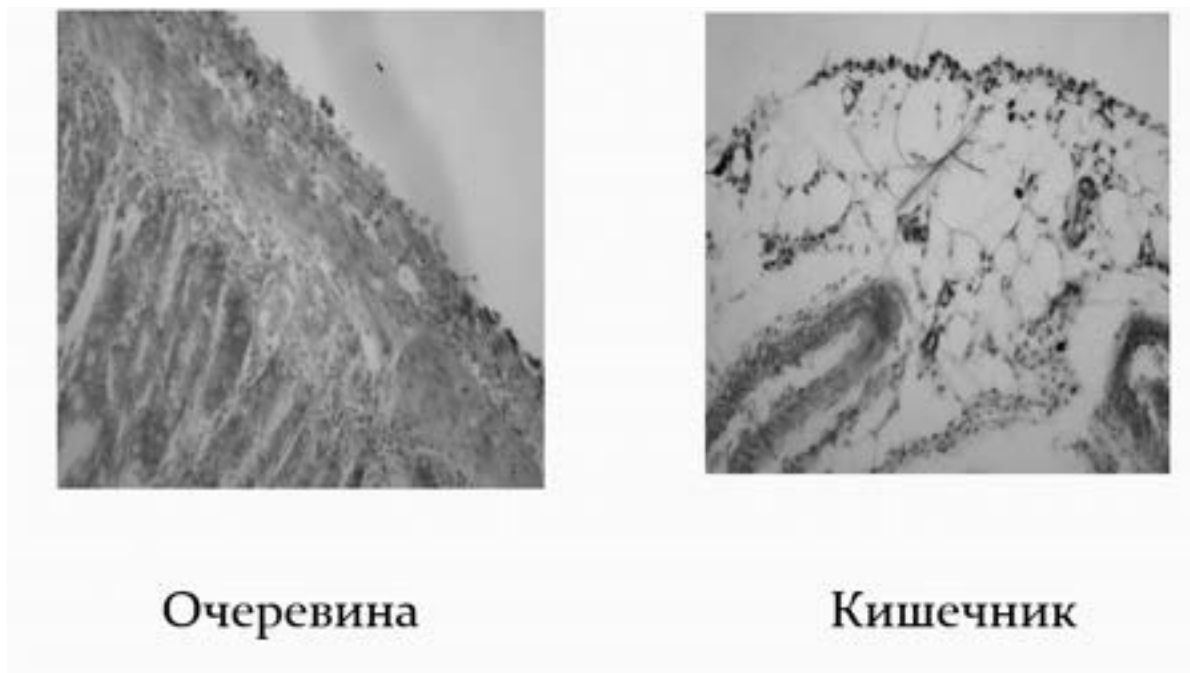


Рис. 3. Гістохімічне дослідження органів через 1 добу моделювання розлитого перитоніту

На 3-тю добу зміни залишалися монооранними. Дослідження **очеревини** виявило наростання запальної гіперемії, набряку, який поширювався на м'язову тканину. У **кишці** встановлено помірні зміни в слизовій оболонці. Візуалізувалось потовщення

базальної мембрани за рахунок помірного периваскулярного набряку. Кровонаповнення судин збільшувалось, з'являлась запальна вогнищева реакція у власній оболонці кишки поєднано із вогнищевою лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 4).

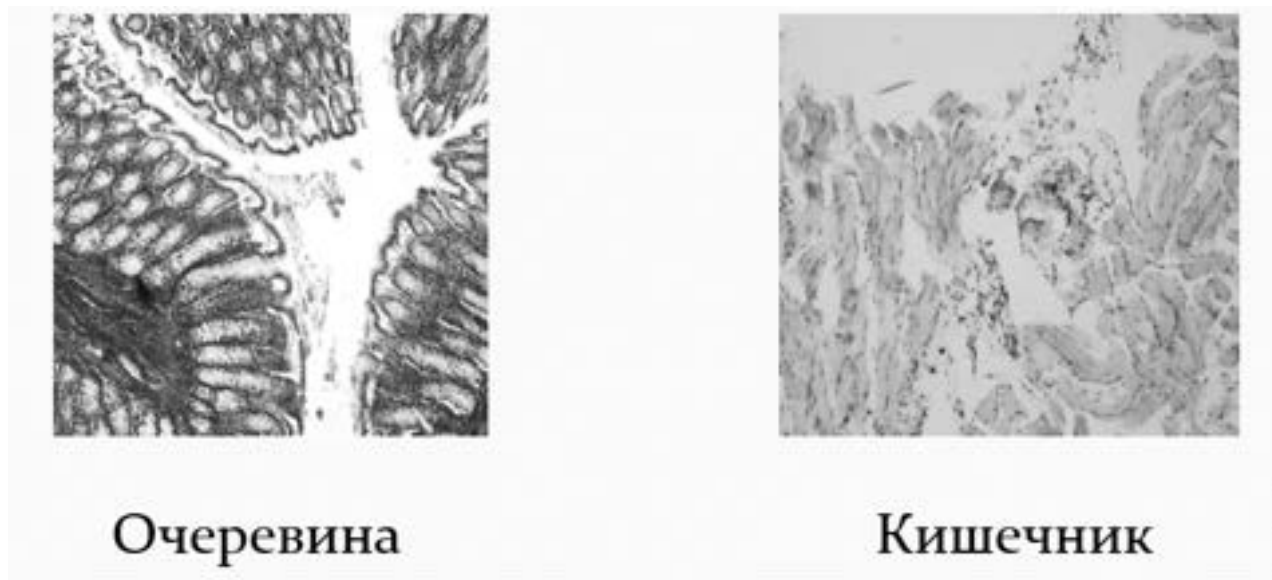


Рис. 4. Гістохімічне дослідження органів через 3 доби моделювання розлитого перитоніту

Морфогістохімічне дослідження очеревини на 5-ту добу виявило виражене наростання набряку, який поширювався на м'язовий шар. Переважна більшість мезотеліоцитів некротизувалась. У ділянках найбільшого ураження мезотеліоцитів візуалізувались переважно лейкоцитарні інфільтрати та накопичення значної кількості фібрину. У кишечнику

практично зникав периваскулярний набряк, проте наростала переважно вогнищева лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, яка частково поширювалась на м'язові волокна. У легенях: в клітинному компоненті збільшувалась кількість еритроцитів та фібрину, що свідчить про прояви гострого запалення та збільшення проникності судинної стінки, візуалізувались вог-

нищеві дистелектази. У нирках у окремих вивідних каналцях візуалізувались ділянки із вогнищами дистрофічно-некротичних змін епітелію каналців

(ділянки некрозів). Цьому можуть передувати прояви гострої гіпоксії, зумовленої фібринозним нашаруванням навколо судинних стінок (рис. 5).

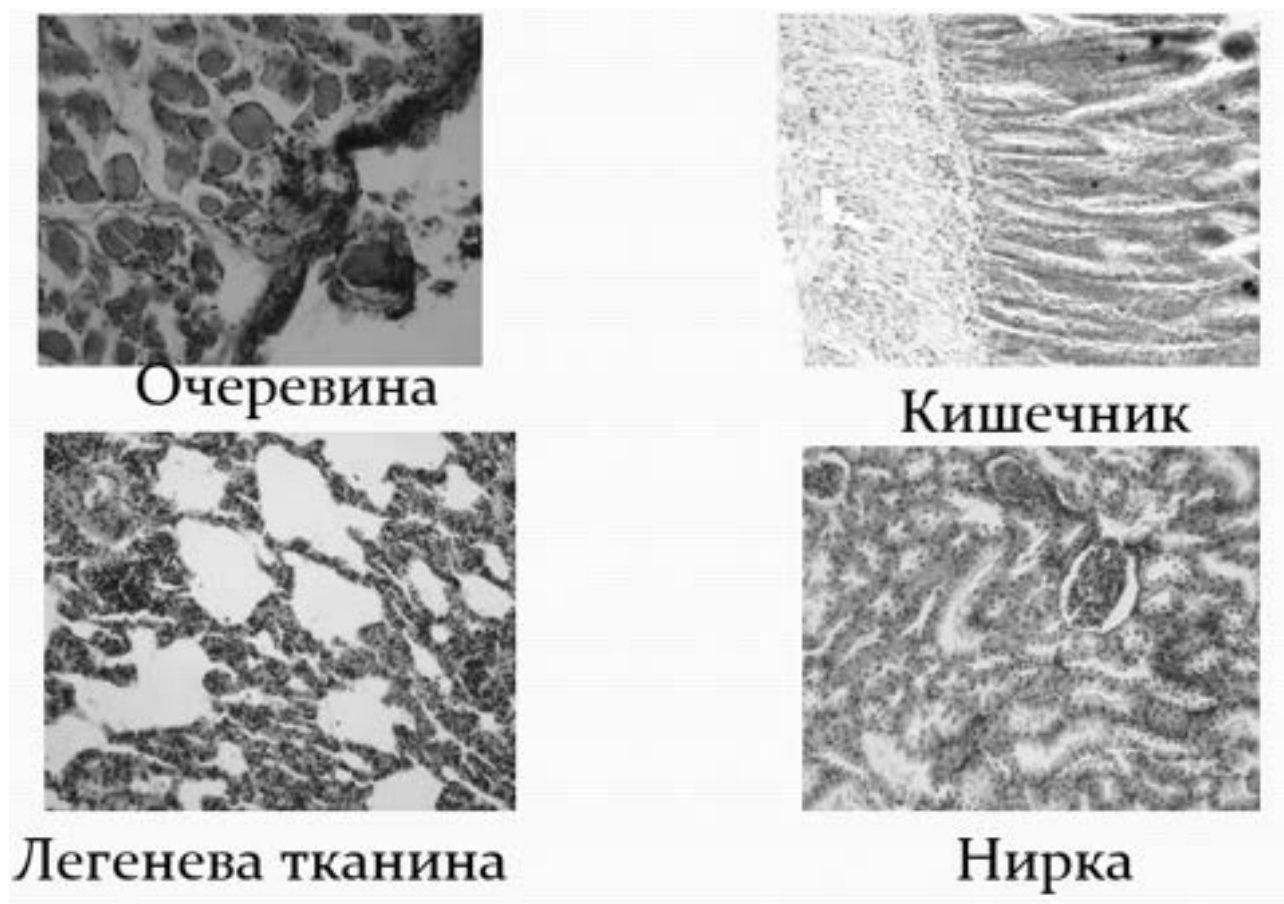


Рис. 5. Гістохімічне дослідження органів через 5 діб моделювання розлитого перитоніту

7-ма доба есперименту характеризувалася наявністю: помірного зниження набряку очеревини, дистрофічно-некротичні зміни мезотеліоцитів, помірну лімфо- та гістіоцитарну інфільтрацію стромі, нашарування значної кількості зрілого фібрину та наявність молодого фібрину в запальній стромі, що свідчить про тривалість запальної реакції. У кишечнику спостерігалася запальна гіперемія судин, підвищення секреторної активності епітеліоцитів крипт, гідропічна дистрофія епітеліоцитів. У нирках тварини наявні вогнищеві скупчення лімфо- та гістіоцитарних інфільтратів навколо розширених судин. У легнях спостерігалось підвищене кровонаповнення судин із переважанням венозно-капілярного повнокров'я стромі. У паренхімі легені залишались явища дистелектазів, значна частина міжальвеолярних перетинок залишались потовщеними за рахунок вогнищевої клітинної інфільтрації та незначного набряку, який поширювався переважно із периваскулярних про-

сторів. У печінці спостерігається повнокров'я центральних вен, прояви венозного застою, а у серці – дистонії і парези судин мікроциркуляторного русла, стаз еритроцитів, формування клітинних агрегатів в просвітах судин (тромбози) (рис. 6).

Отже, за результатами проведених експериментальних досліджень в умовах змодельованого перитоніту нами засвідчено, що у тварин з тривалістю змодельованого перитоніту від 1-ї до 3-х діб розвиваються: вогнищеві моноорганні (очеревина, кишечник) зворотні порушення, що дає теоретичне обґрунтування можливості використання міні-інвазивних технологій, для лікування перитоніту у клініці. Тоді як з 5-ї доби наступають морфологічно-дистрофічні та некротичні зміни у печінці, нирках, легнях та серцевому м'язі, що трактується як синдром поліорганної недостатності. Для таких випадків доцільнішим буде використання класичних «відкритих» методів хірургічного лікування в клініці (рис. 7).



Рис. 6. Гістохімічне дослідження органів через 3 доби моделювання розлитого перитоніту



Рис. 7. Морфологічна етапність змін в органах-мішенях при змодельованому перитоніті

Висновок. Грунтуючись на етапності морфогічних змін досліджуваних органів при різних строках моделювання гострого перитоніту дозволило нам обґрунтувати диференційований підхід до вибору типу хірургічних втручань.

Перспективи подальших досліджень. Подальшим напрямком дослідження може стати диференційований вибір різних типів операційних втручань при гострому перитоніті, розпрацювання прогностичних математичних шкал вірогідності ризику розвитку частоти післяопераційних ускладнень та рівня післяопераційної летальності.

References

1. Boyko VV, Logachov VK, Tymchenko ME. Prevention of complications in the treatment of common forms of peritonitis. *Kharkiv Surgical School*. 2011;46(1):99-10.
2. Gushul IY, Ivashchuk OI, Bodyaka VY. Features of the clinical course of acute disseminated peritonitis of oncological origin. *Bukovinian Medical Herald*. 2015;19(2):62-5.
3. Baba Guru Prasad N, Bhaskar Redd KV. A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity. *International Surgery Journal*. 2016;3(2):663-8.
4. Dzyubanovsky IYa, Vervega BM, Prodan AM, Kovalchuk AA. Experimental substantiation of the development of multiple organ failure syndrome based on the dynamics of morphological changes of internal organs in acute widespread peritonitis. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2019;18(3):43-8.
5. Bilyaeva OO, Kryzhevskiyi VV, Karol IV. Reasons for unsatisfactory results of peritonitis diagnosis at the pre-hospital stage. *UKR Honey Journal*. 2021;144(4):1-4.
6. DePascale G, Antonelli M, Deschepper M, Arvaniti K, Blot K, Brown BC, Blot S. Poor timing and failure of source control in high-risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Medicine*. 2022;48(11):1593-606.
7. Špička P, Chudáček J, Řezáč T, Starý L, Horáček R, Klos D. Prognostic significance of simple scoring systems in the prediction of diffuse peritonitis morbidity and mortality. *Life*. 2022;12(4):487.
8. Tochie JN, Agbor NV, Leonel TTF, Mbonda A, Abang DA, Danwang C. Global epidemiology of acute generalised peritonitis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2020;10(1): e034326.
9. Volk SW. Peritonitis. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2015;47:643-8. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0306-7.00122-7>.
10. Oki R, Tsuji S, Hamasaki Y, et al. Time until treatment initiation is associated with catheter survival in peritoneal dialysis-related peritonitis. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6547. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86071-y>.
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181-247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506>.
12. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11:34. doi:10.1186/s13017-016-0090-5.
13. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1190-206. doi: 10.1007/s00134-013-2906-z.
14. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg*. 2015;10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-6.

STAGES OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF TARGET ORGANS IN EXPERIMENTALLY SIMULATED ACUTE PERITONITIS

Abstract. One of the urgent problems in urgent abdominal surgery remains acute disseminated peritonitis (AP), the mortality rate of which remains high due to the development of multiple organ failure syndrome, despite the use of modern methods of diagnosis and treatment.

The purpose of the study. To substantiate the possibility of using laparoscopic methods of treatment depending on the severity and stage of morphological changes of the target organs and the duration of peritonitis simulated in the experiment.

Material and methods. The experiment used 150 sexually mature non-linear female rats, weighing 180.0-220.0 grams, which were kept on the standard ration of the vivarium of the Central Research Laboratory with maintenance of food and drinking regimes recommended by the norms of keeping laboratory animals. The animals were divided into 5 groups – a control group (30 rats) and 4 experimental groups (120 rats), which underwent HP simulation by intraperitoneal injection of 1 ml of 30 % autocal. The animals of the research group were removed from the experiment under sodium thiopental anesthesia by bloodletting on the 1st, 3rd, 5th, and 7th days.

Results of the study. Morphohistochemical study of the target organs on the 1st day of the experiment: single-organ changes were observed (examination of the peritoneum revealed its pronounced swelling). A slight vascular reaction of the basal membrane of the mucous membrane was established in the small intestine. On the 3rd day, the changes remained monoorganous with increases in inflammatory phenomena. On the 5th day, the spread of the systemic inflammatory response to the lungs and kidneys was confirmed. Areas with foci of dystrophic-necrotic changes in the epithelium of the tubules were visualized in individual excretory tubules in the kidneys. In the lungs: the number of erythrocytes and fibrin increased in the cellular component. On the 7th day of the experiment, the heart and liver were involved in the process. In the heart, dystonia and paresis of microcirculatory vessels, erythrocyte stasis, and the formation of cell aggregates in the lumen of vessels were observed. In the liver, it is observed: congestion of the central veins, manifestations of venous stasis.

Conclusion. Based on the stages of morphological changes of the studied organs at different times, the simulation of acute peritonitis allowed us to theoretically justify a differentiated approach to the selection of the type of surgical interventions.

Key words: peritonitis, morphology, mono- and multi-organ changes.

Відомості про авторів:

Дзюбановський Ігор Якович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль;

Ковальчук Андрій Андрійович – аспірант кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль;

Дзюбановський Олег Ігорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л. Я. Ковальчука Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль.

Information about the authors:

Dzyubanovsky Ihor Ya. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery of the Faculty of Postgraduate Education of the Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevskii, Ternopil;

Kovalchuk Andriy A. – Is a Graduate Student of the Department of Surgery of the Faculty of Postgraduate Education of the Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevskii, Ternopil;

Dzyubanovsky Oleh I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery № 1 with Urology and Minimally Invasive Surgery named after L. Ya. Kovalchuk of the Ternopil National Medical University named after I. Gorbachevskii, Ternopil.

Надійшла 21.08.2023 р.

Рецензент – проф. Ф. В. Гринчук (Чернівці)

УДК 616.33-006.6-089-06

DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.32

В. П. Польовий, М. М. Стець*, А. В. Бочаров, О. В. Іванько*, О. І. Сидорчук***, В. Т. Степан**, Р. І. Сидорчук**

*Кафедра загальної хірургії, урології та нейрохірургії (зав. – проф. В. П. Польовий) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; *Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 1» (директор – доц. О. В. Іванько), м. Київ; **Кафедра фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги (зав. – проф. Л. Г. Доцюк) Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича, м. Чернівці; ***Кафедра онкології (зав. – проф. Р. І. Верещако) Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ*

ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ШЛУНКА

Резюме. Частота ускладнень злоякісних новоутворень (ЗН) шлунка залишається високою (10–40 %), не демонструє сталої тенденції до зниження, незважаючи на впровадження нових методичних підходів.

Мета дослідження: проаналізувати чинники успішності хірургічного лікування ЗН шлунка, що своєю чергою може бути передумовою для оптимізації хірургічної тактики у таких хворих.

Матеріал і методи. Дизайн дослідження включає статистичний аналіз медичної документації 6885 онкологічних хворих з абдомінальною локалізацією ЗН та оцінку результатів лікування 56 хворих з ускладненим перебігом раку шлунка. Усі хворі, що залучені до дослідження, підписували відповідну інформовану згоду. Середній вік хворих складав $56,3 \pm 8,61$ років, чоловіки значно переважали у когорті хворих на ЗН шлунка – 76,79 % проти 23,21 % жінок. Менеджмент хворих здійснювався згідно рекомендацій Gastric cancer: ESMO 2022 Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Результати дослідження. Особливістю ЗН шлунка є діагностування у пізніх стадіях – кількість хворих IV ст. перевищує кількість хворих III ст. удвічі та кількість хворих I–II ст. утричі. Серед ускладнень ЗН шлунка перфорацію спостерігали у 51,79 %, у 26,79 % – шлунково-кишкову кровотечу, у 21,43 % – стеноз шлунка. Висновки. Вибір характеру, об'єму та етапності оперативного втручання у хворих на ЗН шлунка повинен враховувати поширеність онкопроцесу, характер та тяжкість ускладнень, наявність коморбідності та особливостей стану хворого. Водно-електролітні та метаболічні порушення при ускладнених ЗН шлунка вимагають більшого терміну корекції з розглядом варіантів ендоскопічної реканалізації та ентеральної терапії, що створює умови для радикального вилучення процесу при екстрених оперативних втручаннях. Контингент хворих на ускладнені форми ЗН шлунка, вимагає комплексного індивідуального підходу та оптимізованого хірургічного лікування для забезпечення якості життя в безпосередньому та віддаленому післяопераційних періодах.

Ключові слова: новоутворення, ускладнення, кровотеча, гастректомія, рак, стеноз, резекція, мініінвазивна хірургія.

Ряд сучасних досліджень вказує на стале зниження захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) шлунка, проте останнім часом спостерігається збільшення захворюваності на аденокарциному кардії та нижнього відділу стравоходу, переважно за рахунок чоловіків європеоїдної раси [1]. Хоча доказова база основної ролі Н. pylori в етіології раку тіла шлунка є достатньо переконливою, у західному суспільстві це, ймовірно, становить менше половини випадків [2]. Відносна роль канцерогенних харчових компонентів, таких як мононатрію глютамат та нітрити, фенотипування Н.

pylori, значення сприятливих ефектів дієт з високим вмістом фруктів і овочів, модифікація способу життя – є тими чинниками, роль яких залишається недостатньо визначеною [3]. За подібністю з іншими хронічними патологічними процесами, широко обговорюється роль генетичних, молекулярно-біологічних, метаболічних чинників [4].

Незважаючи на суттєві досягнення у діагностиці та прогнозуванні, перед-, інтра- та післяопераційному веденні, розвитку хірургічної техніки, частота ускладнень після операцій з приводу злоякісних новоутворень (ЗН) шлунка практично не

змінюється упродовж останніх років. Показники післяопераційних ускладнень суттєво різняться і досягають залежно від джерела, 20-40 % при лікарняній летальності – 10-33 % [5].

Водночас, у окремих публікаціях вказуються цифри на порядок нижчі – 1,5-7 % ускладнень, за рівня летальності, який становить 2-3 % [6]. Проте, існує певна узагальнена точка зору, що об'ємні оперативні втручання при ЗН шлунка, наприклад гастректомія, мають більш високий рівень ускладнень, ніж менші за об'ємом резекції [7, 8].

Зменшення частоти ускладнень може бути досягнуто, якщо чітко ідентифіковані фактори, пов'язані з ускладненнями [9, 10]. Поки що недостатньо зрозумілими залишається структура ускладнень, клінічні та інтраопераційні чинники, пов'язані з післяопераційними ускладненнями та смертністю.

Мета дослідження: проаналізувати чинники успішності хірургічного лікування ЗН шлунка, що своєю чергою може бути передумовою для оптимізації хірургічної тактики у таких хворих.

Матеріал і методи. Дизайн дослідження базується на результатах статистичного аналізу медичної документації 6885 онкологічних хворих з абдомінальною локалізацією ЗН та безпосередніх результатів лікування 56 хворих з ускладненим перебігом раку шлунка. Дослідження виконувалось на базі КНП «Київська міська клінічна лікарня № 1» (м. Київ), Буковинського клінічного онкологічного центру та ОКНП «Лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Чернівці). Повною мірою дотримано вимоги біоетики, усі хворі, що залучені до дослідження, підписували відповідну інформовану згоду. Середній вік хворих становив $56,3 \pm 8,61$ років. Чоловіки значно переважали у когорті хворих на ЗН шлунка – 43 (76,79 %) проти 13 (23,21 %) жінок.

Менеджмент хворих та діагностика ускладнень здійснювалися згідно рекомендацій Gastric cancer: ESMO 2022 Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [11]. Клінічно-патологічні особливості всіх пацієнтів були проаналізовані на підставі їх медичної документації. Визначали вік і стать, особливості передопераційної діагностики, локалізації перфорацій, глибину інвазії стінки шлунка, відсутність або наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, тип та обсяг оперативного втручання, ступінь лімфодисекції, стадію та ускладнення. Статистичний аналіз здійснено за допомогою пакету спеціалізованих онлайн програм MDCalc.

Результати досліджень та їх обговорення. Першим етапом дослідження став клінічно-епідеміологічний аналіз ЗН абдомінальної локалізації (шифри за МКБ-10: C15, C16, C17, C18, C19-C21, C22, C23-C24, C25, C26, C53, 54, C56, C48, C55, C57). Для цього скористалися даним медичної

документації, а також Національного канцерреєстру України [12]. Результати наведено у таблиці. У якості точки відліку використано дані 2019 року, оскільки в подальшому на структуру ЗН та інші клінічно-епідеміологічні параметри суттєвий вплив здійснювали період пандемії COVID-19 [13] та повномасштабне вторгнення рф. Серед загальної кількості ЗН новоутворень різної локалізації у Чернівецькій області (21259 осіб) частка ЗН органів живота становить 32,4 % (6885 осіб). Як свідчать дані таблиці, ЗН шлунка серед інших ЗН органів живота посідають четверте місце після ЗН жіночих статевих органів та колоректального раку, складаючи 11,44 % від усіх ЗН абдомінальної локалізації. Важливою особливістю ЗН шлунка є те, що основна кількість хворих діагностується у пізніх стадіях розвитку захворювання. Зокрема, кількість хворих на IV ст. перевищує кількість хворих на III ст. удвічі та кількість хворих на I-II ст. утричі, що значною мірою може впливати на об'єм та результативність хірургічного лікування.

При дослідженні ускладнень ЗН шлунка, перфорацію спостерігали у 29 хворих (51,79 %), у 15 хворих (26,79 %) рак шлунка ускладнювався шлунково-кишковою кровотечею, у решти 12 хворих (21,43 %) – стеноз шлунка різних ступенів.

Більшість випадків перфорацій були наслідком пухлин, що вражали серозну оболонку (66,67 %) та сторожові лімфатичні вузли (33,33 %). Ускладнення переважно траплялося при III/IV ст. ЗН (70 %), проте, в одному випадку (3,45 %) перфорація відмічена при I ст. захворювання, що було першим проявом ЗН. Усі хворі з перфорацією шлунка підлягали екстремому оперативному втручання в умовах ургентної хірургічної клініки після проведення необхідної передопераційної підготовки, яка включала мінімальний діагностичний та доцільний підготовчі періоди залежно від стану пацієнта та необхідності відповідної ресусцитації; у всіх випадках здійснювали необхідний перед-, інтра- та післяопераційний менеджмент відповідно до рекомендацій літературних джерел [14-17].

Особливістю перфорації при ЗН шлунка є те, що передопераційний діагноз ЗН був встановлений тільки у 10,35 % хворих. Отже, переважна більшість хворих госпіталізувалися та оперувалися з приводу ургентної ситуації (гострого живота) – перфорації шлунка невідомого генезу. За об'ємом оперативного втручання розподіл був наступним: субтотальна, тотальна гастректомія виконана у 55,17 % хворих, різного виду ушивання перфорації виконані у 44,83 %. Вибір типу оперативного втручання базувався на аналізі інтраопераційної картини, технічних можливостей, а також загального стану пацієнта, наявності коморбідності, протипоказань тощо.

Порівняльна клінічна характеристика злоякісних новоутворень шлунка та інших органів живота

Локалізація ЗН	Абс. / %	Вперше встановлений д-з ЗН (абс. / %)	Виявлено при проф. оглядах (абс)	Стадія (TNM)			На обліку понад 5 років (абс. / %)	Морфологічно підтвержені (абс. / %)
				I-II ст.	III ст.	IV ст.		
Шлунок	788 / 3,7	130 / 16,5	9	21	32	65	550 / 3,7	469 / 3,5
Стравохід	87 / 0,4	23 / 26,4	0	4	5	6	53 / 0,4	39 / 0,3
Ободова кишка	1115 / 5,3	145 / 13,0	4	62	35	43	689 / 4,6	564 / 4,2
Ректоанальна ділянка	911 / 4,3	129 / 14,2	8	64	25	33	526 / 3,5	485 / 3,1
Шийки матки	1388 / 6,5	55 / 4,0	12	34	12	6	1123 / 7,6	1109 / 8,2
Тіла матки	1723 / 8,1	121 / 7,0	18	84	17	4	1224 / 8,2	1219 / 9,0
Яйники	567 / 2,7	64 / 11,3	5	16	27	10	393 / 2,6	365 / 2,7
Тонка кишка	20 / 0,01	4 / 20,0	0		1	0	15 / 0,1	13 / 0,1
Печінка	76 / 0,4	25 / 32,9	2	1	11	7	46 / 0,3	14 / 0,1
Жовчовивідні шляхи	42 / 0,2	12 / 28,6	1	3	0	6	26 / 0,2	17 / 0,1
Підшлункова залоза	168 / 0,8	63 / 37,5	2	19	6	23	80 / 0,7	19 / 0,2
Загалом усіх ЗН органів живота	6885 / 32,4	771 / 37,1	61 / 21,24	308 / 36,6	171 / 42,8	203 / 41,0	4725 / 31,8	4313 / 31,8

Летальність внаслідок хірургічного втручання з приводу перфорації була вищою при ушиванні перфорацій, порівнянно з гастректоміями: 13,78 % проти 3,45 % ($P < 0,001$). Причиною парадоксальної ситуації, коли летальність при менш об'ємних оперативних втручаннях спостерігалась суттєво вища летальність, на нашу думку, є те, що пухлини, які оперували ушиванням перфорації, перебували на IV ст. ЗН, при цьому гастректомія не здійснювалась через інвазію у суміжні органи та значні зміни загального стану пацієнтів, тяжку супутню патологію.

Шлунково-кишкова кровотеча, проявлялася у вигляді мелени (73,33 %), гематемезису (13,33 %) або поєднання мелени та гематемезису (13,33 %). За тяжкістю кровотечі, розподіл хворих був наступним: у 1 пацієнта з II стадією раку шлунка, спостерігали кровотечу легкого ступеня, у хворих з III-IV ст. раку шлунка було виявлено середнього ступеню тяжкості кровотечу у 80,0 % хворих та у 13,33 % хворих – тяжку шлункову кровотечу.

У цій когорті хворих застосовували стандартний універсальний хірургічний step-up підхід [18]: перше ендоскопічне втручання мінімум двома методами (ін'єкція+коагуляція, аргон-лазерна коагуляція тощо); другий етап – транскатетерна артеріальна емболізація і невідкладна гастректомія. Лікарняної летальності у даній групі хворих не спостерігали.

Ускладнення ЗН шлунка вигляді стенозу виявлено у 21,43 % пацієнтів. Субкомпенсований стеноз воротарного відділу шлунка спостерігали у 89,29 %, у решти пацієнтів, стеноз був декомпенсованим. У всіх хворих спостерігали виражену клі-

нічну картину стенозування з порушенням пасажу їжі по травному тракту.

Вибір методу оперативного втручання у таких клінічних ситуаціях здійснювався індивідуалізовано, залежно від стану хворого, ступеня стенозу та характеру морфологічних змін, порушення секреторної та моторної функції шлунка, наявності коморбідності та стадії ЗН шлунка. Єдиний випадок летальності й цій групі оперованих хворих був зумовлений поширеністю ЗН (IV ст.), декомпенсацією стенозу з вираженими розладами водно-електролітного обміну та кислотно-основного балансу.

Висновки. 1. Вибір характеру, об'єму та етапності оперативного втручання у хворих на ЗН шлунка повинен враховувати поширеність онкопроцесу, характер та тяжкість ускладнень, наявність коморбідності та особливостей стану хворого. 2. Водно-електролітні та метаболічні порушення при ускладнених ЗН шлунка вимагають більшого терміну корекції з розглядом варіантів ендоскопічної реканалізації та ентеральної терапії, що створює умови для радикального вилучення процесу при екстрених оперативних втручаннях. 3. Контингент хворих на ускладнені форми ЗН шлунка, вимагає комплексного індивідуального підходу та оптимізованого хірургічного лікування для забезпечення якості життя в безпосередньому та віддаленому післяопераційних періодах.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження персоналізованої передопераційної підготовки хворих з урахуванням предикторів розвитку патологічних змін.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Kubo N, Cho H, Lee D, Yang H, Kim Y, Khalayleh H, et al. *Risk prediction model of peritoneal seeding in advanced gastric cancer: A decision tool for diagnostic laparoscopy*. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Apr;49(4):853-61. doi: 10.1016/j.ejso.2022.12.013.
3. Tu RH, Lin JX, Xie JW, Wang JB, Lu J, Chen QY, et al. *Assessment of the short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: A prospective single-armed clinical trial*. *Surgery*. 2022 Jul;172(1):160-8. doi: 10.1016/j.surg.2022.01.015.
4. Sydoruk AR, Sydoruk LP, Gutnitska AF, Dzhuryak VS, Kryvetska II, Sydoruk RI, et al. *Endothelium function biomarkers and carotid intima-media thickness changes in relation to NOS3 (rs2070744) and GNB3 (rs5443) genes polymorphism in the essential arterial hypertension*. *Endocr Regul*. 2022 Apr 30;56(2):104-14. doi: 10.2478/enr-2022-0012.
5. Tong X, Zhi P, Lin S. *Neoadjuvant Chemotherapy in Asian Patients With Locally Advanced Gastric Cancer*. *J Gastric Cancer*. 2023 Jan;23(1):182-93. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e12.
6. Iwasaki Y, Terashima M, Mizusawa J, Katayama H, Nakamura K, Katai H, et al. *Gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer (JCOG0501): an open-label, phase 3, randomized controlled trial*. *Gastric Cancer*. 2021 Mar;24(2):492-502. doi: 10.1007/s10120-020-01136-7.
7. Tartaglia D, Cremonini C, Annunziata E, Catena F, Sartelli M, Kirkpatrick AW, et al. *Acute diverticulitis in immunocompromised patients: evidence from an international multicenter observational registry (Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma, Wires-T)*. *Tech Coloproctol*. 2023 Sep;27(9):747-57. doi: 10.1007/s10151-023-02758-6.
8. Zhao Q, Lian C, Huo Z, et al. *The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy on patients with advanced gastric cancer: a multicenter randomized clinical trial*. *Cancer Med*. 2020;9:5731-45.
9. Cobiachi L, Dal Mas F, Agnoletti V, et al. *Time for a paradigm shift in shared decision-making in trauma and emergency surgery? Results from an international survey*. *World J Emerg Surg*. 2023;18:14. <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00464-6>.
10. Cobiachi L, Dal Mas F, Massaro M, et al. *Team dynamics in emergency surgery teams: results from a first international survey*. *World J Emerg Surg*. 2021;16:47. <https://doi.org/10.1186/s13017-021-00389-6>.
11. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncology*. 2022;33(10):1005-20. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
12. *Ukrainian cancer registry statistics, 2020. «Cancer in Ukraine», 2018-2019, Bulletin of national cancer registry of Ukraine (English) vol. 21 [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 3]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index_e.htm*.
13. Reichert M, Sartelli M, Weigand MA, et al. *Two years later: Is the SARS-CoV-2 pandemic still having an impact on emergency surgery? An international cross-sectional survey among WSES members (World Journal of Emergency Surgery, 2022;17(1):34. . <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00424-0>*.
14. Cocolini F, Mazzoni A, Cremonini C, et al. *Colorectal neoplastic emergencies in immunocompromised patients: preliminary result from the Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma (WIRES-T trial)*. *Updates Surg*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s13304-023-01521-8>.
15. De Simone B, Ansaloni L, Sartelli M, et al. (OBA trial supporters). *The Operative management in Bariatric Acute abdomen (OBA) Survey: long-term complications of bariatric surgery and the emergency surgeon's point of view*. *World J Emerg Surg*. 2020;15:2. doi: 10.1186/s13017-019-0281-y.
16. Hess B, Cahenzl M, Forbes A, et al. *WFICC (World Federation of Intensive and Critical Care). Management of acute mesenteric ischaemia: Results of a worldwide survey*. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023;54:194-205. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.12.022>.
17. Polyovyy VP, Sydoruk RI, Fedonyuk LY, Rotar OV, Polyovyy PV, Chepega IG, Fomin AA. *Application of antibiotics and probiotics for prevention of antibiotic-associated dysbiosis in patients with generalized peritonitis and enteral dysfunction supports staff awareness*. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz 1):508-11.

18. Rotar O, Khomiak I, Sydoruk R, Boiko S, Bilyk I, Hrama O, Migaichuk Y. Efficacy of the algorithmic step-up approach of interventional treatment of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Georgian Med News*. 2022;9(330):1-5.

PROBLEMS OF SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC MALIGNANT NEOPLASMS COMPLICATIONS

Abstract. The frequency of complications of malignant neoplasms (MN) of the stomach remains high (10-40 %) and does not show a constant tendency to decrease, despite the introduction of new methodological approaches.

The aim of the study. To analyze the factors of successful surgical treatment of gastric lesions, which in turn can be a prerequisite for optimizing surgical tactics in such patients.

Material and methods. The research design included a statistical analysis of the medical records of 6,885 oncological patients with abdominal localization of gastric MN and an assessment of the results of treatment of 56 patients with a complicated course of gastric MN. All patients involved in the study signed the appropriate informed consent. The average age of the patients was 56.3±8.61 years, men significantly predominated in the cohort of patients with gastric lesions – 76.79 % against 23.21 % women. Patients were managed according to the ESMO 2022 Gastric cancer Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Research results. A special feature of gastric MN is its diagnosis in the late stages – the number of patients in the IV stage doubled the number of III stage patients and tripled the number of I-II stages patients. Among the gastric MN complications perforation was observed in 51.79 %, gastrointestinal bleeding in 26.79 %, and gastric stenosis in 21.43 %.

Conclusions. The choice of the nature, scope and stages of surgical intervention in patients with gastric MN should take into account the prevalence of the oncological process, the nature and severity of complications, the presence of comorbidities and the characteristics of the patient's condition. Water-electrolyte and metabolic disorders in complicated gastric MN require a longer period of correction with consideration of options for endoscopic recanalization and enteral therapy, which creates conditions for radical removal of the process during emergency surgical interventions. The contingent of patients with complicated forms of gastric MN requires a complex individual approach and optimized surgical treatment to ensure quality of life in the immediate and long-term postoperative periods.

Key words: neoplasm, complications, bleeding, gastrectomy, cancer, stenosis, resection, minimally invasive surgery,

Відомості про авторів:

Польовий Віктор Павлович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Стець Микола Мирославович – доктор медичних наук, професор, заступник директора з хірургічної роботи Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 1», м. Київ;

Бочаров Андрій Володимирович – доктор медичних наук, доцент, професор кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету імені Ю. Федьковича, м. Чернівці;

Іванько Олександр Вікторович – кандидат медичних наук, доцент, директор Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 1», м. Київ;

Сидорчук Олег Ігорович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ;

Степан Василь Танасійович – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці;

Сидорчук Руслан Ігорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної хірургії, урології та нейрохірургії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Polyovyy Viktor P. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of the General Surgery, Urology and Neurosurgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Stets Mykola M. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy director for surgical work of the Communal non-profit enterprise «Kyiv City Clinical Hospital No. 1», Kyiv;

Bocharov Andrii V. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Pre-medical Care of Chernivtsi National University named after Yu. Fedkovych, Chernivtsi;

Ivan'ko Oleksandr V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Communal non-profit enterprise «Kyiv City Clinical Hospital No. 1», Kyiv;

Sydorchuk Oleg I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Oncology Department of National Medical University named after O. O. Bogomolets, Kyiv;

Stepan Vasyl T. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Occupational Therapy and Pre-medical Care of Chernivtsi National University named after Yu. Fedkovych, Chernivtsi;

Sydorchuk Ruslan I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor Department of the General Surgery, Urology and Neurosurgery of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 01.09.2023 р.

Рецензент – проф. В. В. Максим'юк (Чернівці)

УДК616-089.5-031.83:616.728.2-089.843-77:616.89-008.46-037
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.33

М. В. Свіргун, А. І. Семененко

*Кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів (зав. – проф. М. Л. Гомон)
Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова*

АНАЛІЗ ВИНИКНЕННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОЖИРІННЯМ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ ПІД СПІНАЛЬНОЮ АНЕСТЕЗІЄЮ

Резюме. У статті проаналізована динаміка когнітивної дисфункції та залежність виникнення післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) у пацієнтів із ожирінням після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. Як одну з основних оціночних шкал ПОКД використовували шкалу Mini mental State Examination (MMSE). В день поступлення, хворим вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Нейропсихологічне тестування проводили в динаміці: 1) за день до оперативного втручання; 2) через 3 доби після операції – станом на 4 добу; 3) через 6 діб – станом на 7 добу та 4) за добу до виписки зі стаціонару. Кількість хворих, які були включені в дослідження – 120 пацієнтів. Залежно від рівня середнього балу за MMSE в післяопераційному періоді по відношенню до рівня в період поступлення, ретроспективно поділено на групи: «Без негативної динаміки когнітивних функцій» (n=85) і «З негативною динамікою когнітивних функцій» (n=35). Аналіз середньої величини індексу маси тіла і характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки свідчив лише про наявність тенденції до збільшення середньої величини індексу маси тіла (27,6 проти 25,8 кг/м², p=0,14 за T-test for Independent Samples) і випадків з тяжким аліментарно-конституційним ожирінням (7,7 % проти 0,9 %, p=0,07 за критерієм χ^2) у групі пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції порівняно з групою без неї. Отже, результати аналізу наводять на думку про певну залежність тяжкого ожиріння з розвитком когнітивних порушень.

Ключові слова: ожиріння, післяопераційна когнітивна дисфункція, ендопротезування кульшового суглобу, спінальна анестезія.

Одна з перших публікацій про післяопераційну мозкову дисфункцію відноситься до 1955 року, коли Р. Bedford вперше описав стан літніх людей, у яких були відзначені порушення когнітивних функцій після хірургічних операцій в умовах загальної анестезії [1]. Вперше цей термін введений в 2001 році L. S. Rasmussen для характеристики післяопераційного когнітивного дефіциту [2]. Діагноз післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) підтверджується даними нейропсихологічного тестування у вигляді зниження його результатів порівняно з доопераційним рівнем не менше ніж на 10 % [3, 4]. Т. G. Monk вперше провів тимчасову градацію когнітивних порушень в післяопераційному періоді: гостра ажитация (безпосередньо в операційній, перші години після анестезії); гострий післяопераційний делірій (24-72 години після анестезії); рання ПОКД – 3-7 добу післяопераційного періоду; проміжна ПОКД – тижні і місяці після анестезії; стійка ПОКД – роки після анестезії; деменція – незворотні

зміни когнітивного статусу, вкрай рідкий результат церебральних ускладнень анестезії [5, 6].

Істотний внесок у вивчення предикторів ПОКД зробили G. Lachmann, I. Feinkohl, F. Borchers et al., провівши в 2018 році дослідження ризику післяопераційних когнітивних порушень, пов'язаного з впливом передопераційного ЦД, артеріальної гіпертензії (АГ) й ожиріння [7]. Дослідниками відібрано вихідні дані з трьох рандомізованих контрольованих досліджень (OSTOPUS, DECS, SuDoCo) для вторинного аналізу ЦД, АГ, вихідного артеріального тиску, ожиріння (ІМТ (індекс маси тіла) ≥ 30 кг/м²), ІМТ, котрі вивчались в якості потенційних факторів ризику розвитку ПОКД в моделях множинної логістичної регресії [8]. До субаналізу ввійшло 1034 пацієнта. ПОКД мала місце у 5,2 % пацієнтів з DECS, у 9,4 % з SuDoCo і у 32,1 % пацієнтів з дослідження OSTOPUS. Після поправки на вік, стать, тип операції, рандомізацію, ожиріння та АГ, – ЦД асо-

ціювався з підвищеним ризиком ПОКД в 1,84 рази ($p = 0,01$). Ожиріння, ІМТ, АГ і вихідний рівень артеріального тиску не були пов'язані з ПОКД у повністю скоригованих моделях (всі $p > 0,05$) [8].

Загалом, літературний огляд досліджень, присвячених визначенню предикторів виникнення ПОКД, продемонстрував, що питань значно більше, ніж відповідей. Відсутні публікації, присвячені стратифікації ризику розвитку ПОКД у пацієнтів ортопедичного профілю, залежно від вихідних рівнів артеріального тиску, маси тіла пацієнта, рівнів глікованого гемоглобіну, доопераційного прийому тих чи інших препаратів, тощо. Розробка методу прогнозування ПОКД, за допомогою, наприклад, рівнянь лінійної регресії (з визначенням коефіцієнтів детермінації для критичних величин окремих критеріїв та їх комбінацій, які характеризуватимуть апіорну інформативність прогнозування) у пацієнтів котрі готуються до ендопротезування суглобів, інших ортопедичних операцій, з урахуванням також таких вихідних параметрів, як вік, стать, застосування загальної анестезії в анамне-

зі, рівні біомаркерів, справді могла б зробити суттєвий прорив, не лише у комплексному розумінні такої мультимодальної патології, як ПОКД, але й суттєво вплинути на покращення анестезіологічного забезпечення складних ортопедичних операцій.

Мета дослідження: проаналізувати динаміку когнітивної функції, оціненої за шкалою MMSE у балах, в різні терміни спостереження та залежність виникнення ПОКД у пацієнтів із ожирінням після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріал і методи. Кількість хворих, які були включені в дослідження – 120 пацієнтів. Всі хворі лікувалися в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» та оперовані з приводу перелому стегна – ендопротезування кульшового суглобу. Як одну з основних оціночних шкал ПОКД використовували шкалу Mini mental State Examination (MMSE). В день поступлення, хворим вираховували ІМТ. Відповідні результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характер вагової статури пацієнта

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=35)	P
ІМТ, кг/м ²	26,1±4,0	25,7±4,7	0,66
Нормальна вага, абс. (%)	40 (47,1 %)	17 (48,6 %)	0,88
Надлишкова вага, абс. (%)	32 (37,6 %)	15 (42,9 %)	0,59
Ожиріння I ст., абс. (%)	9 (10,6 %)	1 (2,9 %)	0,16
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (4,7 %)	0 (0)	0,19
Ожиріння III ст., абс. (%)	0 (0)	2 (5,7 %)	0,03

Примітки: 1. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно;

2. Достовірність різниці відсотків між групами розрахована за критерієм χ^2

Нейропсихологічне тестування проводили в динаміці: 1) за день до оперативного втручання; 2) через 3 доби після операції – станом на 4 добу; 3) через 6 діб – станом на 7 добу та 4) за добу до виписки зі стаціонару.

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програми STATISTICA 8.0 StatSoft Inc., USA). Величини для даних з нормальним розподілом було представлено у вигляді середнього статистичного та стандартного відхилення, а для даних з ненормальним розподілом у вигляді медіани, 1 та 3 квантилів. Різниця показників між групами аналізувалась за допомогою критерія Student (t) для даних з нормальним розподілом та за допомогою критерія Mann-Whitney (U) для даних з ненормальним розподілом. Різницю між

величинами та кореляцію вважали статистично значущими при значенні $P < 0,05$. Залежно від рівня середнього балу за MMSE в післяопераційному періоді по відношенню до рівня в період поступлення, ретроспективно поділено на групи: «Без негативної динаміки когнітивних функцій» (n=85) і «З негативною динамікою когнітивних функцій» (n=35).

Під час проведення дослідження виконувалися всі заходи із забезпечення безпеки для здоров'я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Під час даного дослідження не використовувались нові не-

досліджені лікарські засоби, методи діагностики, необов'язкові методи дослідження для вирішення лише наукових питань.

Результати дослідження та їх обговорення. У таблиці 2 показані зміни середнього балу за MMSE на 4-у добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції. Спостерігалось, що в обох групах на 4-у добу середній бал був достовірно нижчим порівняно з його рівнем при госпіталізації – зменшення на 2,6 % ($p=0,0006$ за T-test for Dependent Samples) у групі без негативної динаміки і на 13,9 % ($p<0,0001$) – у групі з негативною динамікою когнітивної функції. З іншого боку при відсутності

достовірної різниці ($p>0,07$) між групами у середній величині балу за різні терміни спостереження, в групі з негативною динамікою реєструвалось більш значиме зниження середнього балу ($-13,9$ % проти $-2,6$ %, $p=0,01$ за T-test for Independent Samples).

Отже, слід було констатувати наступне, що у всіх виділених клінічних групах на 4-у добу після ендопротезування кульшового суглобу реєструється суттєве зниження середнього балу за MMSE. Останнє в групі з негативною динамікою носить більш значущий характер і в 5,3 рази перевищує зміни середнього балу в групі без негативної динаміки когнітивної функції.

Таблиця 2

Зміни середнього балу за MMSE на 4-у добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=35)	P
При госпіталізації	23,2±5,4	25,1±4,8	0,08
На 4-у добу	22,6±6,1	21,6±5,3	0,42
Динаміка в %	-2,6 %	-13,9 %	0,01
P	0,0006	<0,0001	

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно

Аналіз середньої величини індексу маси тіла (ІМТ) та характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 4-у добу (табл. 3) показав, що в групі з негативною динамікою порівняно з групою без неї, спостерігали суттєво вищий % пацієнтів з тяжким ожирінням (III ступеня) (5,7 % проти 0, $p=0,03$ за критерієм χ^2) при одночасній тенденції до зменшення кількості випадків з легким і помірним ожирін-

ням (2,9 % проти 10,6 % і 0 проти 4,7 %, $p=0,16$ і 0,19 відповідно). При цьому середня величина ІМТ в цих групах не показала достовірних відмінностей (26,1 і 25,7 кг/м² відповідно, $p=0,66$ за T-test for Independent Samples). Отже, отримані дані демонстрували, що лише тяжке ожиріння (ІМТ > 40 кг/м²) виявило асоціацію з негативною динамікою когнітивної функції на 4-у добу після ендопротезування кульшового суглобу.

Таблиця 3

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 4-у добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=85)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=35)	P
ІМТ, кг/м ²	26,1±4,0	25,7±4,7	0,66
Нормальна вага, абс. (%)	40 (47,1 %)	17 (48,6 %)	0,88
Надлишкова вага, абс. (%)	32 (37,6 %)	15 (42,9 %)	0,59
Ожиріння I ст., абс. (%)	9 (10,6 %)	1 (2,9 %)	0,16
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (4,7 %)	0 (0)	0,19
Ожиріння III ст., абс. (%)	0 (0)	2 (5,7 %)	0,03

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2

Аналіз змін середнього балу за шкалою MMSE після ендопротезування (табл. 4) свідчив, що в групі без негативної динаміки когнітивної функції (n=96) на 4-у добу показник зменшився на 4,3 % порівняно з вихідною величиною (p<0,0001 за T-test for Dependent Samples), в той час як на 7-у добу його величина повернулася до вихідного рів-

ня (зміни по відношенню до неї склали -0,43 %, p=0,46). Отже, слід було констатувати, що в групі без негативної динаміки когнітивної функції, при суттєвих змінах величини середнього балу за MMSE на 4-у добу, на 7-у добу спостерігали вирівнювання середньої величини показника до його рівня при госпіталізації.

Таблиця 4

Зміни середнього балу за MMSE на 7-у добу після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=24)	P
При госпіталізації	23,3±5,5	25,5±3,6	0,06
На 4-у добу	22,3±6,2	22,2±4,4	0,95
Динаміка в %	-4,3 %	-12,9 %	0,04
P	<0,0001	<0,0001	
На 7-у добу	23,2±6,0	22,0±4,7	0,38
Динаміка в %	-0,43 %	-13,7 %	0,001
P	0,46	<0,0001	

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно

Абсолютно інша картина змін визначалась в групі з негативною динамікою когнітивної функції (n=24). Так, у цих пацієнтів спостерігали суттєве зменшення величини сумарного балу за MMSE як на 4-у (на 12,9 %, p <0,0001), так і на 7-у добу (на 13,7 %, p <0,0001) порівняно з вихідною величиною. При цьому зменшення величини середнього балу порівняно з вихідною величиною, у групі з негативною динамікою було суттєво вищим порівняно з його зміною в групі без негативної динаміки -12,9 % проти -4,3 % (p=0,04 за T-test for Independent Samples) на 4-у і -13,7 % проти -0,43 % (p=0,001) на 7-у добу відповідно. Останнє виглядало абсолютно логічним, оскільки

саме за характером когнітивних порушень нами формувались основні групи порівняння.

Аналіз величини індексу тіла і характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 7-у добу після ендопротезування (табл. 5) свідчив про наявність певної асоціації негативної динаміки когнітивної функції з тяжким (III ступінь) аліментарно-конституційним ожирінням, що підтверджувалось суттєво вищим % цих випадків у групі з негативною динамікою порівняно з групою без неї – 8,3 % проти 0, p=0,004 за критерієм χ^2 . Попри те ці зміни відбувались при відсутності значимих відмінностей у середній величині ІМТ між групами (25,8 і 26,6 кг/м², p=0,41 за T-test for Independent Samples).

Таблиця 5

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції на 7-у добу після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=96)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=24)	P
ІМТ, кг/м ²	25,8±3,8	26,6±5,5	0,41
Нормальна вага, абс. (%)	44 (45,8 %)	13 (54,2 %)	0,46
Надлишкова вага, абс. (%)	40 (41,7 %)	7 (29,2 %)	0,26
Ожиріння I ст., абс. (%)	8 (8,3 %)	2 (8,3 %)	1,00
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (4,2 %)	0 (0)	0,30
Ожиріння III ст., абс. (%)	0 (0)	2 (8,3 %)	0,004

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples і відсотків – за критерієм χ^2

Аналіз змін середнього балу за MMSE у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба залежно від динаміки когнітивної функції (табл. 6) показав, що у групі без негативної динаміки за добу до виписки (n=107) середній бал максимально знижувався на 4-у (на 5,1 % порівняно з вихідною величиною, $p < 0,0001$ за T-test for Dependent Samples), у меншій мірі на 7-у (на 2,1 %, $p = 0,01$), а за добу до виписки його величина вер-

нулась на вихідний рівень (зміни по відношенню до вихідної величини склали +0,84 %, $p = 0,42$). Виходячи з цих даних, слід було думати, що у переважної більшості пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією, не дивлячись на зниження середнього балу за MMSE на 4-у і 7-у добу, на момент виписки з стаціонару його величина повертається на вихідний рівень.

Таблиця 6

Зміни середнього балу за MMSE за добу до виписки після ендопротезування залежно від динаміки когнітивної функції

Характеристики пацієнтів	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=13)	P
При госпіталізації	23,4±5,4	25,9±3,8	0,11
На 4-у добу	22,2±6,0	22,7±4,2	0,78
Динаміка в %	-5,1 %	-12,4 %	0,16
P	<0,0001	<0,0001	-
На 7-у добу	22,9±5,9	22,6±5,2	0,83
Динаміка в %	-2,1 %	-12,7 %	0,02
P	0,01	0,0002	
За добу до виписки	23,6±6,0	22,1±5,4	0,38
Динаміка в %	+0,85 %	-14,7 %	<0,0001
P	0,42	0,0006	

Примітка. Достовірність різниці кількісних показників між групами розрахована за T-test for Independent Samples, в межах однієї групи – T-test for Dependent Samples відповідно

Дещо за іншим сценарієм відбувалась зміна величини середнього балу за MMSE в групі пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки (n=13). Так, у цих пацієнтів реєстрували суттєве зниження величини середнього балу на 4-у (на 12,4 %, $p < 0,0001$), 7-у (на 12,7 %, $p = 0,0002$) і за добу до виписки (на 14,7 %, $p = 0,0006$) порівняно з вихідною величиною. Порівняно з динамікою середнього балу за MMSE в групі пацієнтів без негативної динаміки, у групі з негативною динамікою когнітивної функції, його зміни носили більш значущий характер з тенденцією до достовірності на 4-у (-12,4 % проти -5,1 %, $p = 0,16$ за – T-test for Dependent Samples) і статистичною значимістю на 7-у (-12,7 % проти -2,1 %, $p = 0,02$) і за добу до виписки (-14,7 % проти +0,85 %, $p < 0,0001$). Отже, отримані дані демонстрували що серед обстеженої когорти після ендопротезування кульшового суглоба під спінальною анестезією 13 із 120 (10,8 %) пацієнтів виявляють суттєве зниження середньої величини балу за MMSE порівняно з вихідною величиною. Останнє свідчить, що приблизно у 11 % пацієнтів

слід констатувати клінічно маніфестоване погіршення когнітивної функції в післяопераційному періоді.

Аналіз середньої величини індексу маси тіла і характеру статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки (табл. 7) свідчив лише про наявність тенденції до зростання середньої величини індексу маси тіла (27,6 проти 25,8 кг/м², $p = 0,14$ за T-test for Independent Samples) і випадків з тяжким аліментарно-конституційним ожирінням (7,7 % проти 0,9 %, $p = 0,07$ за критерієм χ^2) у групі пацієнтів з негативною динамікою когнітивної функції порівняно з групою без неї. Таким чином, результати аналізу наводять на думку про певну залежність тяжкого ожиріння з розвитком когнітивних порушень у пацієнтів після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією. На наш погляд, відсутність статистично значимої достовірності пов'язано, насамперед, з невеликою кількістю пацієнтів у групі з негативною динамікою когнітивної функції за добу до виписки.

Величина індексу маси тіла і характер статури пацієнтів залежно від динаміки когнітивної функції за добу до виписки після ендопротезування

Показники, що аналізуються	Без негативної динаміки когнітивної функції (n=107)	З негативною динамікою когнітивної функції (n=13)	P
ІМТ, кг/м ²	25,8±4,0	27,6±5,5	0,14
Нормальна вага, абс. (%)	52 (48,6 %)	5 (38,5 %)	0,48
Надлишкова вага, абс. (%)	42 (39,3 %)	5 (38,5 %)	0,95
Ожиріння I ст., абс. (%)	8 (7,5 %)	2 (15,4 %)	0,33
Ожиріння II ст., абс. (%)	4 (3,7 %)	0 (0)	0,47
Ожиріння III ст., абс. (%)	1 (0,9 %)	1 (7,7 %)	0,07

Висновки. 1. У 10,8 % пацієнтів після ендопротезування кульшового суглобу під спінальною анестезією виявляється суттєве зниження величини середнього балу за MMSE на всіх етапах спостереження – на 4-у (на 12,4 %, p<0,0001), 7-у (на 12,7 %, p=0,0002) і за добу до виписки (на 14,7 %, p=0,0006) порівняно з вихідною величиною. Останнє демонструє, що приблизно у 11 % пацієнтів після ендопротезування слід констатувати клінічно маніфестоване погіршення когнітивної функції в післяопераційному періоді. 2. Виявлено, що в групі з негативною динамікою когнітивної функції, порівняно з групою без неї, спостеріга-

ється тенденція до зростання середньої величини індексу маси тіла (27,6 проти 25,8 кг/м², p=0,14) і випадків з тяжким аліментарно-конституційним ожирінням (7,7 % проти 0,9 %, p=0,07).

Перспективи подальших досліджень. Розвиток когнітивних порушень може бути зумовлений метаболічними розладами, пов'язаними з важкими соматичними, або ендокринними захворюваннями, можуть мати місце поєднання декількох патологічних факторів. Тому розуміння патогенезу когнітивних розладів і визначення оптимального варіанту їх періопераційної профілактики і корекції потребує подальшого вивчення.

Список використаної літератури

1. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955 Aug 6;269(6884):259-63. doi: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1.
2. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Mar;45(3):275-89. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
3. Czyż-Szypenbejl K, Mędrzycka-Dąbrowska W, Kwiecień-Jaguś K, Lewandowska K. The Occurrence of Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) – Systematic Review. *Psychiatr Pol*. 2019 Feb 28;53(1):145-60. English, Polish. doi: 10.12740/PP/90648.
4. Vide S, Gambús PL. Tools to screen and measure cognitive impairment after surgery and anesthesia. *Presse Med*. 2018 Apr;47(4 Pt 2): e65-e72. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.010.
5. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Aug;17(4):376-81. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece.
6. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):18-30. doi: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
7. Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, Ottens TH, Nathoe HM, Sauer AM, et al. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(3-4):193-206. doi: 10.1159/000492962.

ANALYSIS OF THE OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN OBESE PATIENTS AFTER HIP ARTHROPLASTY UNDER SPINAL ANESTHESIA

Abstract. The article analyzes the dynamics of cognitive dysfunction and the dependence of the occurrence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in obese patients after hip arthroplasty under spinal anesthesia. The Mini Mental State Examination (MMSE) scale was used as one of the main evaluation scales of POCD.

On the day of admission, the patient's BMI was calculated. Neuropsychological testing was performed in dynamics: 1) the day before surgery; 2) 3 days after the operation – as of the 4th day; 3) after 6 days – as of the 7th day and 4) the day before discharge from the hospital. The number of patients included in the study is 120 patients. Depending on the level of the average MMSE score in the postoperative period in relation to the level in the admission period, retrospectively divided into groups: «Without negative dynamics of cognitive functions» (n=85) and «With negative dynamics of cognitive functions» (n=35). The analysis of the average value of the body mass index and the character of the physique of patients depending on the dynamics of cognitive function the day before discharge indicated only the presence of a tendency to increase the average value of the body mass index (27.6 vs. 25.8 kg/m², p=0.14 for T -test for Independent Samples) and cases with severe alimentary-constitutional obesity (7.7 % vs. 0.9 %, p=0.07 according to the χ^2 test) in the group of patients with negative dynamics of cognitive function compared to the group without it. Thus, the results of the analysis suggest a certain dependence of severe obesity with the development of cognitive disorders.

Key words: obesity, postoperative cognitive dysfunction, hip joint replacement, spinal anesthesia.

Відомості про авторів:

Свіргун Марина Вікторівна – лікар-анестезіолог хірургічного відділення Університетської клініки, аспірант кафедри анестезіології, ІТ та МНС Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця;

Семененко Андрій Ігорович – доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології, ІТ та МНС, директор Університетської клініки Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця.

Information about the authors:

Svirhun Maryna V. – an anesthesiologist of the surgical department of the University Clinic, a graduate student of the Department of Anesthesiology, IT and Emergency Medicine of Vinnytsa National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsia;

Semenenko Andrii I. – Doctor of Medicine, Professor, Director of the University Clinic of Vinnytsa National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnytsia.

Надійшла 05.09.2023 р.

Рецензент – доц. П. Є. Ковальчук (Чернівці)

УДК 616.36-091.8:616.24-008.64]-085.36-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.34

О. С. Редько, А. І. Довгалюк

Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗІ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ГОСТРИМ РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ ТА ПІСЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕЗЕНХІМАЛЬНИМИ СТОВБУРОВИМИ КЛІТИНАМИ У РАННІ ТЕРМІНИ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Резюме. Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є життєво небезпечним станом, часто асоційованим з екстрапульмональними ускладненнями. Ураження печінки є одним з частих ускладнень ГРДС. Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є перспективним засобом для лікування різних захворювань, включаючи ураження печінки. Їхні регенеративні та імуномодулюючі властивості роблять їх привабливими кандидатами для досліджень у контексті ушкодження печінки, пов'язаного з ГРДС.

Мета: Дослідити ультраструктурні зміни в печінці щурів із змодельованим ГРДС та ефекти подальшого впливу МСК на початкових етапах експерименту.

Матеріал і методи. 32 дорослих щурів-самців було рандомно розподілено на чотири експериментальні групи: 1) контроль; 2) 24 год ГРДС; 3) 3 дні ГРДС; 4) 24 години ГРДС + 2 дні МСК.

Результати. У групах 24 год ГРДС та 3 дні ГРДС спостерігався розвиток ранньої стадії гострого ураження печінки, яка характеризувалася кровонаповненням та стазами в кровоносних судинах, нейтрофільною інфільтрацією паренхіми, активацією макрофагів та пошкодженням ультраструктури гепатоцитів. На протипагу цьому, група 24 години ГРДС + 2 дні МСК виявила значне зниження рівнів запалення та набряку. Більше того, її гепатоцити мали збережену ультраструктуру.

Висновки. Введення МСК має захисний ефект на субмікроскопічну структуру гепатоцитів, знижувало запалення та набряк паренхіми. Ці результати свідчать про регенеративні та протизапальні механізми МСК та вказують на їхній потенціал у лікуванні печінкових уражень, пов'язаних з ГРДС.

Ключові слова: електронна мікроскопія, ураження печінки, мезенхімальні стовбурові клітини, щурі, гепатоцити, клітини Купфера, клітини Іто.

Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) є тяжким патологічним станом, що характеризується запаленням легень, різким порушенням газообміну та тканинного дихання, що в багатьох випадках призводить до розвитку множинної органної недостатності. Одним з найчастіших ускладнень ГРДС є гіпоксичне й токсичне ураження печінки. Подібна патологія становить серйозний виклик для клінічної медицини через свою складну патофізіологію і високий рівень смертності [1-5].

У низці доклінічних досліджень показано терапевтичний потенціал мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) у відновленні пошкодженої структури печінки при різноманітних патологіях. Зокрема, Wang et al. виявили зменшення площі ураження печінки у мишей гострою печінковою недостатністю під впливом людських і мишачих

жирових МСК [6]. Позитивний вплив МСК на регенерацію структури печінки пояснюється тим, що МСК здатні до диференціації у гепатоцитоподібні клітини [7-9]. Також є дані про те, що трансплантовані алогенні та навіть ксеногенні стовбурові клітини здатні відновлювати уражену печінку шляхом злиття з гепатоцитами [10]. МСК мають здатність продукувати екзосоми та виділяти секрети, що мають антифібротичний ефект [11, 12]. МСК секретують трофічні молекули, такі як фактор росту гепатоцитів та фактор росту ендотелію судин, що активують процес відновлення уражених тканин паракринним шляхом, стимулюючи проліферацію і репарацію [13, 14].

У наших попередніх дослідженнях доведено, що МСК пуповини людини проявляють регенеративні, протизапальні та антифібротичні ефекти,

зменшуючи ступінь гепатоцелюлярного некрозу, пошкодження часточкової структури печінки, вакуоляцію гепатоцитів, запалення, фіброзу та дисемінованого згортання крові, а також знижуючи рівні печінкових маркерів у крові щурів із ЛПС-індукованим ураженням печінки [15]. Однак вплив МСК на ультраструктуру ураженої печінки при ГРДС вивчено ще не було.

Електронна мікроскопія надасть можливість докладно розглянути субмікроскопічні зміни в клітинах печінки щурів під час розвитку ГРДС та оцінити, як лікування МСК впливає на ці процеси.

Мета дослідження: дослідити ультраструктурні зміни в печінці щурів на ранніх термінах ГРДС та при його корекції за допомогою МСК.

Матеріал і методи. Експериментальні тварини: 32 дорослих щурів-самців Wistar були залучені до цього дослідження. Вони були рандомно розподілені на 4 окремі групи, кожна з яких виконувала конкретну функцію в експериментальному дизайні: 1) Група контролю: інтактні щурі; 2) 24 год ГРДС; 3) 3 дні ГРДС; 4) 24 години ГРДС + 2 дні МСК.

Індукція ГРДС: ГРДС було індуковано інтраназальним введенням ліпополісахариду (ЛПС) *E. coli* (Sigma-Aldrich, США) в дозі 5 мг/кг. Цю модель було обрано через її можливість найкраще імітувати запальні аспекти ГРДС [15, 17]. Під час введення ЛПС тварини були знечулені кетаміном (50 мг/кг).

Введення МСК: МСК, отримані з пуповини людини, були введені інтраперитонеально в дозі 10^6 клітин/кг маси тіла. Цей спосіб введення було обрано через його ефективність у досягненні системного терапевтичного ефекту [15]. Термінальна анестезія була проведена шляхом інтраперитоніального введення летальної дози тіопенталу натрію (150 мг/кг).

Всі експерименти на тваринах проводилися відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних цілей (Страсбург, 1986; Осло, 2018), а також Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006). Дослідження отримало етичне схвалення від Біоетичної комісії Тернопільського національного медичного університету (в протоколі № 60 від 01.09.2020 року).

Забір матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень проводили згідно загальноприйнятих правил. Маленькі шматочки лівої частки печінки фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду (SPI supplies, USA) з рН середовища 7,2-7,4, виготовленому на фосфатному буфері Міллоніга протягом 50-60 хвилин. Фіксований матеріал переносили в буферний розчин і промивали протягом 30 хвилин.

Постфіксацію матеріалу здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в етилових спиртах зростаючої концентрації і пропіленоксиді, та заливали сумішшю епоксидних смол з аралдитом згідно загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи (0,1-0,2 мкм), виготовлені на ультрамікротомі LKB-3 (Bromma, Швеція), вилувлювали на мідні опорні сіточки, контрастували 1 % водним розчином ураніацетату, додатково контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К (Суми, Україна).

Дослідження проводилось у рамках держбюджетної науково-дослідної роботи «Дослідження регенеративного потенціалу засобів клітинної терапії при гострому респіраторному дистрес-синдромі» (2021-2023 рр., номер державної реєстрації 0121U100159).

Результати дослідження та їх обговорення.

Електронно-мікроскопічні дослідження печінки інтактних щурів розкрили низку характерних особливостей її структури та організації на рівні клітин, їхніх ядер та цитоплазматичних органел. Гепатоцити великі, полігональні, щільно розташовані клітини, утворюють печінкові білки, відділені синусоїдними капілярами. Ядра великі, кругло-овальної форми, еухроматинові. Більшість клітин однадерна, але є невелика кількість двоядерних гепатоцитів. Ядра містять по одному ядерцю, але деякі містять 2-3 ядерця. У гепатоцитах чітко виражені такі органели як мітохондрії, гранулярна (ГЕС) та агранулярна ендоплазматична сітка (АЕС), комплекс Гольджі, лізосоми, пероксисоми а також помітні включення глікогену (рис. 1). Іноді у цитоплазмі гепатоцитів добре видно краплі жиру у вигляді білих мутних плям. Жовчні капіляри візуалізуються як дрібні світлі каналці з хвилястими стінками, утвореними плазмолемою прилеглих гепатоцитів. Просвіт жовчних капілярів герметизований за допомогою десмосомних контактів гепатоцитів. Клітини синусоїдного ендотелію плоскі, неправильної форми, пористі. Органел мало, ядра овально-видовжені, еухроматинові. Базальна мембрана відсутня. Клітини Купфера (спеціалізовані макрофаги печінки) неправильної видовженої форми, знаходяться переважно у просвітах синусоїдних капілярів, прикріплені до їх ендотелію. У цитоплазмі видно численні електроннощільні, неоднорідні за вмістом лізосоми та фагосоми. Плазмолема формує численні мікроворсинки та псевдоподії. Ядро подовгасте, містить ділянки еу- та гетерохроматину. Простір Діссе (перисинусоїдний простір) відділяє гепато-

цити від ендотеліальних клітин синусоїдних капілярів. Містить компоненти екстрацелюлярного матриксу, представленого волокнами колагену. Клітини Іто (зірчасті клітини печінки) розташовані в просторі Діссе. Мають довгі цитоплазматичні

відростки, що простягаються вздовж гемокапілярів та контактують з гепатоцитами і синусоїдним ендотелієм. Містять численні краплі жиру в цитоплазмі, а також ГЕС, АЕС, проміжні філаменти та скоротливі білки.

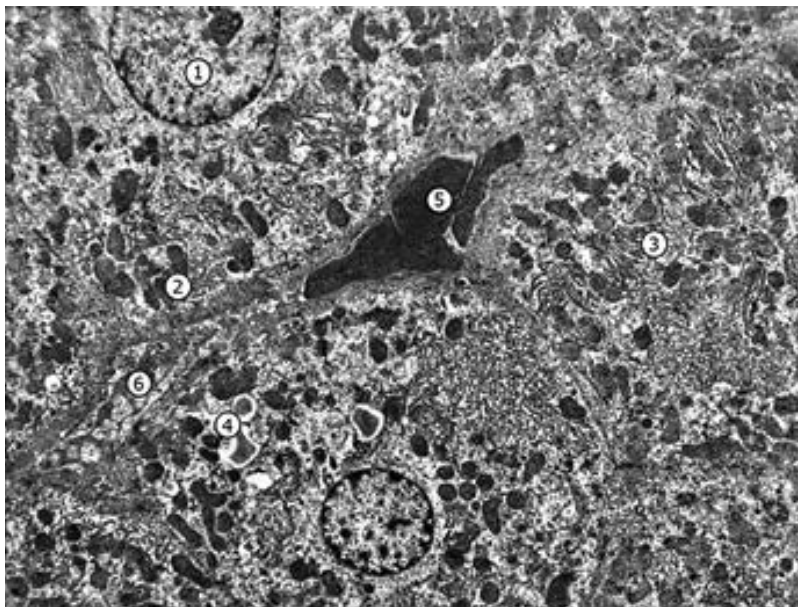


Рис. 1. Ультраструктура печінки інтактного щура: 1 – ядро гепатоцита; 2 – мітохондрії; 3 – гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – ліпідні включення; 5 – еритроцити в просвіті синусоїдного капіляра; 6 – фрагмент клітини Купфера у просвіті гемокапіляра. Збільшення $\times 6000$

Через добу після моделювання ГРДС у печінці тварин спостерігалися розширені кровонаповнені синусоїдні капіляри, подекуди виявлені стази та гемоліз еритроцитів (рис. 2А). Окремі гепатоцити були пошкоджені (гепатоцелюлярний некроз). Біля центральної вени паренхіма має ознаки гіпоксії. Цитоплазма гепатоцитів набрякла, що є ознакою клітинного стресу. Ендоплазматична сітка розширена. Збільшується

кількість мітохондрій, більшість із них набрякли, деякі мають фрагментовані кристи. Ядра відносно інтактні, але з'являються ознаки конденсації хроматину. У клітинах Іто патологічні зміни не спостерігалися. Клітини Купфера активовані. Простір Діссе інфільтрований імунними клітинами, зокрема нейтрофілами, що є ознакою ранньої запальної відповіді (рис. 2Б). Також наявна екстравазація еритроцитів.

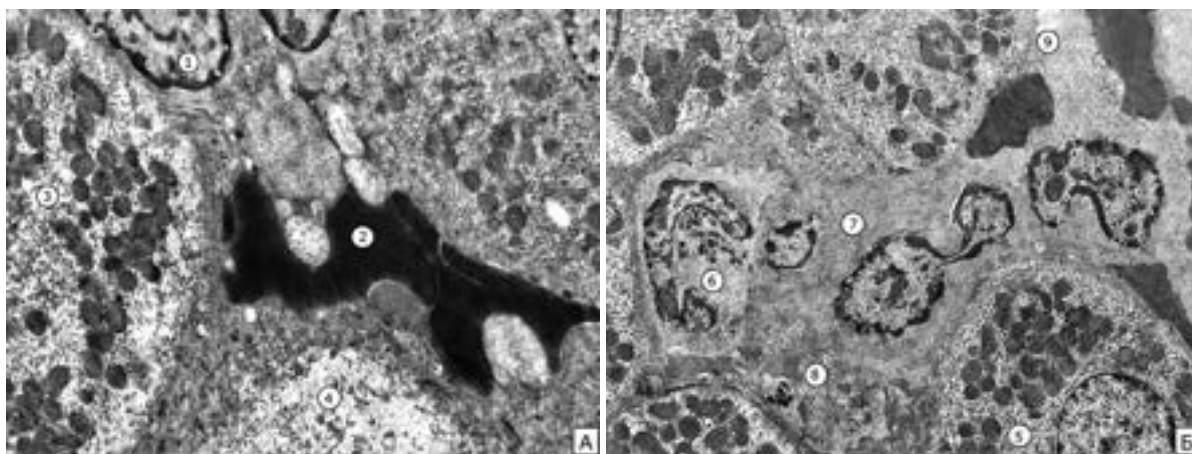


Рис. 2. Електронограма печінки щура на 24 год після введення ЛПС. А: 1 – ядро клітини Іто в просторі Діссе; 2 – еритроцити в просвіті капіляра; 3 – збільшена кількість мітохондрій у цитоплазмі гепатоцита; 4 – гепатоцелюлярний некроз. Збільшення $\times 7000$. Б: 5 – гепатоцит з підвищеною кількістю мітохондрій; 6 – нейтрофіл; 7 – активований макрофаг; 8 – фагоцитовані рештки відмерлого гепатоцита; 9 – порушення ендотеліального бар'єру; набряк простору Діссе. Збільшення $\times 6000$

Гепатоцити щурів групи 3 дні ГРДС виявляли патологічні зміни. Цитоплазма була світлою, більш електроннопрозорою, містила залишки зруйнованих органел (рис. 3А). Спостерігалися набрякші гепатоцити, що є наслідком клітинного стресу у результаті системного запалення. Клітинна архітектура порушена, є ознаки вакуолізації цитоплазми та порушення структури клітинної мембрани. Мітохондрії набрякші, структура крист порушена, що свідчить про оксидативний стрес та порушення продукції енергії. ГЕС дегенерована, спостерігаються відкріплені рибосоми, що свідчить про порушення синтезу і секреції білків. У синусоїдних просторах видно значну кількість клітин Купфера, які виконують свою імунну функцію, взаємодіють з гепатоцитами та фагоцитують дебриси. Їх цитоплазма багата на лізосоми та фагоцитозні мі-

хурці. Клітини ендотелію проявляють ознаки активації, а саме підвищений вміст везикул та вакуоль у відповідь на системний запальний процес. В ендотелії зростає кількість проміжків, що веде до підвищення проникності. Це дозволяє надходження імунних клітин та білків. Простір Діссе є розширеним порівняно з контролем унаслідок підвищення вмісту рідини та надходження білків із синусоїдних капілярів як наслідок запалення. Це свідчить про зростання проникності судин та формування набряку печінки. Клітини Іто активуються, що проявляється зменшенням кількості і розміру жирових крапель у їхній цитоплазмі. Також зростає вміст ГЕС, що свідчить про зсув їх фенотипу у міофібробластний бік та початок продукції колагенових волокон екстрацелюлярного матриксу. Цей процес асоційований з фіброгенезом печінки.

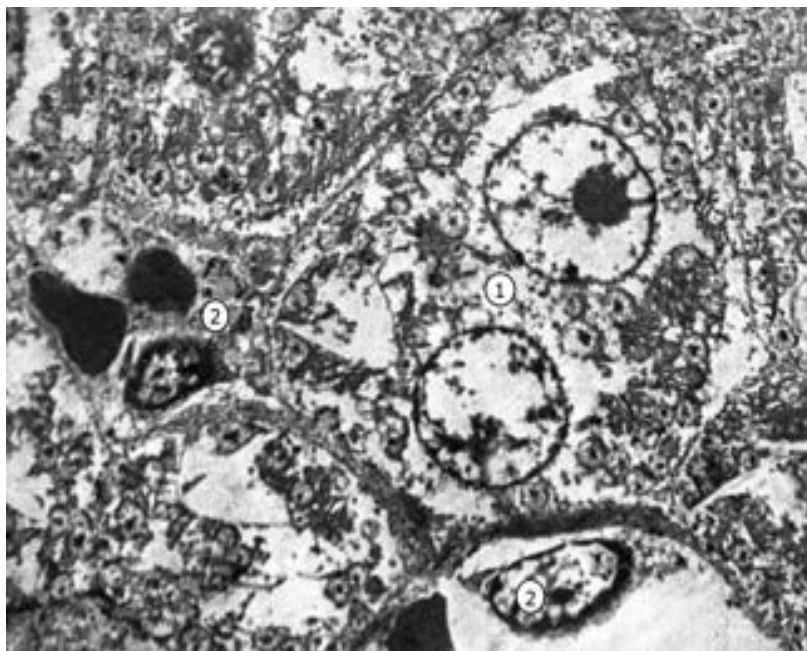


Рис. 3. Електроннограма печінки тварин на 3 добу після введення ЛПС: 1 – двоядерний гепатоцит з ознаками гідролічної дегенерації та деструкцією мітохондрій, гранулярної ендоплазматичної сітки, відсутністю гранул лікогену; 2 – клітини Купфера у просвіті синусоїдних капілярів. Збільшення $\times 6000$

Порівняно з групою 3 дні ГРДС гепатоцити щурів групи 24 год ГРДС + 2 дні МСК виглядають більш збереженими (рис. 4). Клітинна архітектура, цілісність клітинних мембран та органел є відносно інтактною. Мітохондрії мають менше ознак ураження, зберігають свою нормальну структуру та добре видимі кристи, що свідчить про зменшений оксидативний стрес та збереження продукції енергії. ГЕС менш розширений, є менша кількість відкріплених рибосом порівняно з нелікованою групою, що свідчить про покращення синтезу та секреції білків.

Клітини Іто менш активовані, що свідчить про зменшення рівня запалення. Простір Діссе менш розширений, що свідчить про менший рівень набряку печінки та судинної проникності, унаслідок збереження цілісності ендотеліального бар'єру. Клітини Купфера менш активовані, з меншою кількістю фагоцитозних пухирців, що свідчить про протизапальний вплив МСК. В ендотеліальних клітинах печінки інтактна клітинна мембрана, зменшена кількість внутрішньоклітинних везикул. Ендотеліальний бар'єр збережений.

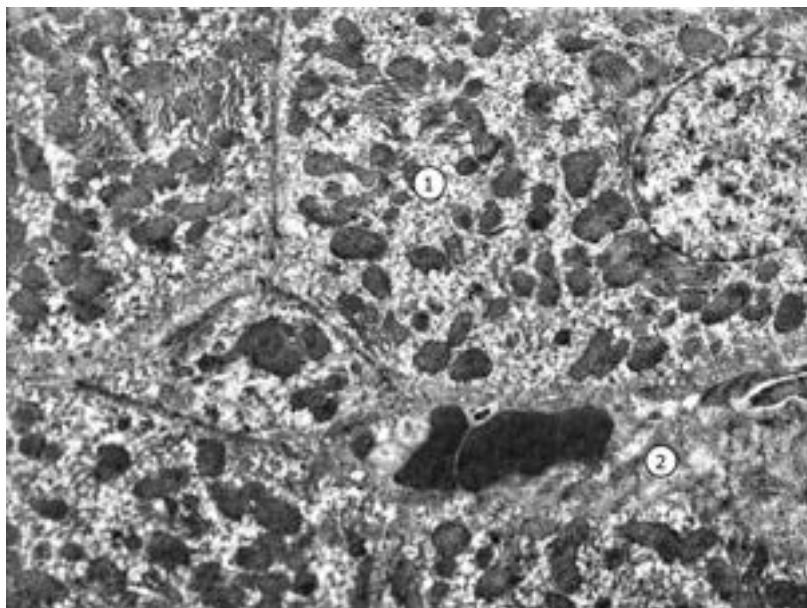


Рис. 4. Електронограма печінки щура групи 24 год ГРДС + 2 дні МСК: 1 – гепатоцит зі збереженою ультраструктурою; 2 – просвіт синусоїдного гемокapіляра. Збільшення $\times 7000$

У роботах інших науковців також досліджено субмікроскопічні зміни печінки при різноманітних патологіях. Xu et al. вивчали ураження печінки при ЛПС-зумовленому сепсисі на свинячій моделі. При цьому спостерігалось набрякання мітохондрій, розширення ендоплазматичної сітки, деформація ядер, порушення цілісності ядерної мембрани з витоком хроматину [17]. Xie et al. описали щурачу модель розвитку гострої печінкової недостатності на тлі хронічної. При цьому ядерний хроматин піддослідних тварин був фрагментований, а ГЕС не спостерігалася. У мітохондріях зникли кристи, проте формувалися численні вакуолі [18]. Yang et al. у своєму описі щурачої моделі розвитку гострої печінкової недостатності на фоні хронічної спостерігали на ранній стадії деформацію ядер, конденсацію хроматину, спорожніння цитоплазми та набряклі вакуолізовані мітохондрії гантелеподібної форми в гепатоцитах [19]. Huang et al. описали мишачу модель гострого ураження печінки, звернувши увагу на зменшений вміст глікогену в печінці піддослідних мишей, а також на зменшення розмі-

рів мітохондрій та підвищення щільності мембран, що є головною ознакою фероптозу [20].

Висновок. Отримані результати свідчать про розвиток гострого ураження печінки на ранніх термінах ГРДС. Ступінь ураження паренхіми печінки в групі без корекції зростає із тривалістю експерименту. Корекція стовбуровими клітинами призводить до зменшення запального набряку, збереження ультраструктури клітин печінки. Порівняння ультраструктурних змін тканин печінки щурів без корекції та з корекцією МСК виявляє регенеративний та протизапальний потенціал МСК.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом наших досліджень планується вивчення субмікроскопічних змін печінки на пізніх стадіях розвитку ГРДС та його корекції стовбуровими клітинами. Це сприятиме кращому розумінню морфологічних аспектів ГРДС і ефективності клітинної терапії з використанням МСК пуповини, що важливо для подальших кроків у розвитку регенеративної медицини та покращення результатів лікування пацієнтів із ГРДС.

Список використаної літератури

1. Dhayalan M. *An Epidemiological Update on COVID-19*. Bentham Science Publishers; 2022. 56 p.
2. Huppert L, Matthay M, Ware L. *Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019 Feb;40(01):031-9. doi: 10.1055/s-0039-1683996.
3. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. *Acute respiratory distress syndrome*. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Mar 14;5(1). doi: 10.1038/s41572-019-0069-0.
4. Herrero R, Sánchez G, Asensio I, López E, Ferruelo A, Vaquero J, et al. *Liver-lung interactions in acute respiratory distress syndrome*. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020 Dec 18;8(Suppl 1):48. doi: 10.1186/s40635-020-00337-9.

5. Kallet RH, Lipnick MS, Zhuo H, Pangilinan LP, Gomez A. Characteristics of Nonpulmonary Organ Dysfunction at Onset of ARDS Based on the Berlin Definition. *Respiratory Care*. 2019 May 1;64(5):493-501. doi: 10.4187/respcare.06165.
6. Wang CH, Chen CY, Wang KH, Kao AP, Chen YJ, Lin P, et al. Comparing the Therapeutic Mechanism and Immune Response of Human and Mouse Mesenchymal Stem Cells in Immunocompetent Mice With Acute Liver Failure. *Stem Cells Translational Medicine*. 2023 Jan 1;12(1):39-53. doi: 10.1093/stcltm/szac084.
7. Shi D, Xin J, Lu Y, Ding W, Jiang J, Zhou Q, et al. Transcriptome Profiling Reveals Distinct Phenotype of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-derived Hepatocyte-like cells. *International Journal of Medical Sciences*. 2020 Jan 1;17(2):263-73. doi: 10.7150/ijms.36255.
8. Coronado RE, Somaraki-Cormier M, Ong JL, Halff GA. Hepatocyte-like cells derived from human amniotic epithelial, bone marrow, and adipose stromal cells display enhanced functionality when cultured on decellularized liver substrate. *Stem Cell Research*. 2019 Jul;38:101471. doi: 10.1016/j.scr.2019.101471.
9. Redko O, Dovgalyuk A, Dovbush A, Nebesna Z, Yakubyshtyna L, Krynytska I. Liver injury associated with acute respiratory distress syndrome and the prospects of mesenchymal stem cells therapy for liver failure. *Cell Organ Transpl*. 2021 Nov 30;9(2). doi: 10.22494/cot.v9i2.130.
10. Yang Y, Zhao Y, Zhang L, Zhang F, Li L. The Application of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Liver Diseases: Mechanism, Efficacy, and Safety Issues. *Frontiers in Medicine*. 2021 May 31;8. doi: 10.3389/fmed.2021.655268.
11. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020 Sep 3;11(1). doi: 10.1186/s13287-020-01895-1.
12. Rong X, Liu J, Yao X, Jiang T, Wang Y, Xie F. Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/ β -catenin pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019 Mar 18;10(1). doi: 10.1186/s13287-019-1204-2.
13. Zhang S, Yang Y, Fan L, Zhang F, Li L. The clinical application of mesenchymal stem cells in liver disease: the current situation and potential future. *Annals of Translational Medicine*. 2020 Apr;8(8):565-75. doi: 10.21037/atm.2020.03.218.
14. Xie Q, Liu R, Jiang J, Peng J, Yang C, Zhang W, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Research & Therapy*. 2020 Dec;11(1). doi: 10.1186/s13287-020-02011-z
15. Redko O, Dovgalyuk A, Nebesna Z, Kramar S, Sverstyuk A, Korda M. Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells mitigate lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Cell Organ Transpl*. 2023 May 31;11(1). doi: 10.22494/cot.v11i1.148.
16. Domscheit H, Hegeman MA, Carvalho N, Spieth PM. Molecular Dynamics of Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury in Rodents. *Frontiers in Physiology*. 2020 Feb 5;11. doi: 10.3389/fphys.2020.00036.
17. Xu Q, Guo J, Li X, Wang Y, Wang D, Xiao K, et al. Necroptosis Underlies Hepatic Damage in a Piglet Model of Lipopolysaccharide-Induced Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2021 Mar 12;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.633830.
18. Xie F, Dong J, Zhu Y, Wang K, Liu X, Chen D, et al. HIF1 α Inhibitor Rescues Acute-on-Chronic Liver Failure. *Annals of Hepatology*. 2019 Sep 1;18(5):757-64. doi: 10.1016/j.aohep.2019.03.007.
19. Yang W, Hao Y, Hou W, Fang X, Fang P, Jiang T, et al. Jieduan-Niwan Formula Reduces Liver Apoptosis in a Rat Model of Acute-on-Chronic Liver Failure by Regulating the E2F1-Mediated Intrinsic Apoptosis Pathway. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2019 Nov 11;2019:1-11. doi: 10.1155/2019/8108503.
20. Huang S, Wang Y, Xie S, Lai Y, Mo C, Zeng T, et al. Hepatic TGF β 1 Deficiency Attenuates Lipopolysaccharide/D-Galactosamine-Induced Acute Liver Failure Through Inhibiting GSK3 β -Nrf2-Mediated Hepatocyte Apoptosis and Ferroptosis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Jan 1;13(6):1649-72. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.02.009.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF LIVER IN RATS WITH INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND SUBSEQUENT MESENCHYMAL STEM CELL INTERVENTION DURING THE INITIAL STAGES OF THE EXPERIMENT

Abstract. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a life-threatening condition often associated with extrapulmonary complications. Hepatic injury is one of the common sequelae of ARDS. Mesenchymal stem cells (MSCs) have recently emerged as a promising therapeutic option for various diseases, including liver injuries. Their regenerative and immunomodulatory properties make them an attractive candidate for research in the context of liver injury associated with ARDS.

Purpose: To investigate the ultrastructural changes in the liver of rats with induced ARDS and the effects of subsequent MSC intervention during the initial stages of the experiment.

Material and Methods. A total of 32 mature male Wistar rats were randomly allocated to one of four experimental groups: 1) control; 2) 24h ARDS; 3) 3d ARDS and 4) 24h ARDS + 2d MSC.

Results. In groups 24h ARDS and 3d ARDS, we observed the development of early-stage acute liver injury characterized by vascular congestion and blood stasis, neutrophil infiltration of the parenchyma, macrophage activation, and damage to hepatocyte ultrastructure. In contrast, the group 24h ARDS + 2d MSC showed a significant reduction in inflammation and edema. Most notably, hepatocytes displayed preserved ultrastructure.

Conclusion. The administration of MSCs has a protective effect on the submicroscopic structure of hepatocytes, reducing inflammation and parenchymal edema. These results indicate the regenerative and anti-inflammatory mechanisms of MSCs, suggesting their potential in the treatment of liver injuries associated with ARDS.

Key words: electron microscopy, liver injury, mesenchymal stem cells, rats, hepatocytes, Kupffer cells, Ito cells.

Відомості про авторів:

Редько Олеся Сергіївна – аспірант кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Довгалюк Аліна Іванівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Redko Olesya S. – is a graduate student of the Department of Histology and Embryology of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil;

Dovhalyuk Alina I. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of Ternopil National Medical University named after I. Ya. Gorbachevskiy Ministry of Health of Ukraine, Ternopil.

Надійшла 08.09.2023 р.

Рецензент – проф. О. В. Цигикало (Чернівці)

UDC 378.147.091.33-027.22-048.63:616.31
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.35

A. V. Bambuliak, N. B. Kuzniak, L. Ya. Lopushniak*, R. R. Dmytrenko

*Departments of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery (head – Prof. N. B. Kuzniak); *of Human Anatomy named after M. G. Turkevich (head – Prof. V. V. Kryvetskyi) of the higher education institution of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi*

APPLICATION OF SIMULATION TECHNOLOGIES AND CASE-METHOD IN PROFESSIONAL TRAINING OF FUTURE DENTISTS

ЗАСТОСУВАННЯ СИМУЛЯЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ТА КЕЙС-МЕТОДУ ПРИ ПРОФЕСІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ МАЙБУТНІХ СТОМАТОЛОГІВ

Резюме. Для подальшого ефективного розвитку вищої стоматологічної освіти потрібно впроваджувати інноваційні методи навчання й викладання, засновані на сучасних педагогічних технологіях. На сучасному етапі розвитку сфери охорони здоров'я все більше уваги приділяється безпеці пацієнтів, етичним питанням, збільшенню відповідальності медичних працівників, високому рівню професійної кваліфікації та швидкій еволюції процедур та методів. Вищезазначене вимагає адаптування навчальних програм та використання усіх наявних освітніх інструментів й технологій при професійній підготовці майбутніх стоматологів. *Метою дослідження* було провести теоретичний аналіз наукових психолого-педагогічних, методичних та медичних публікацій, навчально-методичної роботи кафедри щодо застосування педагогічних технологій в процесі професійної підготовки майбутніх стоматологів. *Матеріал і методи дослідження.* Аналіз психолого-педагогічної, методичної літератури, матеріалів науково-практичних конференцій, навчально-методичної роботи кафедри. Для досягнення мети, уточнення сутності та особливостей використання сучасних педагогічних технологій в освітньому процесі застосовано теоретичні методи: аналіз, синтез, узагальнення, порівняння, систематизація, педагогічне моделювання, теоретичне прогнозування. *Висновки.* Застосування технологій симуляційного навчання та кейс-методу при підготовці майбутніх стоматологів сприяє формуванню умінь та практичних навичок, професійної компетентності, розвитку особистості, здатності володіти оптимальною поведінкою та відрізнитися ефективністю дій в різних клінічних ситуаціях. Симуляційне навчання дозволяє багаторазово та точно відтворювати важливі сценарії та алгоритми дій і надає можливість адаптувати навчальну ситуацію для кожного студента. Використання сучасних педагогічних технологій під час вивчення навчальної дисципліни «Хірургічна стоматологія» забезпечує контролюючу, оскільки виявляє знання та навички студентів, навчальну, тому що вимагає досягнення ними певного рівня навчання та виховну функції, оскільки відбувається формування особистісних якостей здобувачів освіти. Ефективно організовуючи самостійну й аудиторну діяльність студента, викладач сприяє розвитку клінічного мислення, що неодмінно стає основою формування кваліфікованих та успішних лікарів.

Ключові слова: педагогічні технології, симуляційне навчання, метод кейсів, викладач, студент, стоматологія.

Today, higher medical education institutions face a number of tasks, among which almost the main one is a change of teaching style and the necessity

to reduce the gap between theoretical knowledge and clinical practice. Training of an educated, creative individual able to provide public requirements in

his/her professional activity both on the national and international levels is the most important task in educational reform in Ukraine. Introduction of a competence approach and formation of professional adequacy of future specialists is the highest quality indicator of the education received [1]. More and more attention is paid to patient safety, ethical issues, increasing responsibility of medical staff, high level of professional qualification and rapid evolution of procedures and methods [2]. The above requires adaptation of educational programs and the use of all the educational instruments. One of the basic conditions in the formation of future medical specialist is development and application of modern pedagogical technologies. Their implementation is the fulfilment is one of the basic tasks of modern education – management of the learning process [3]. Nowadays, strict requirements stipulate higher education institutions to achieve a qualitatively new level in presentation of educational material. Therefore, in addition to traditional methods modern pedagogical technologies are widely used.

Objective: to conduct a theoretical analysis of scientific psychological-pedagogical, methodological and medical publications, educational-methodological activity of the Department concerning application of pedagogical technologies in the process of professional training of future dentists.

Material and methods. Psychological-pedagogical, methodological literature, materials of scientific-practical conferences, and educational-methodological activity of the Department were analyzed. To achieve the goal, specify the essence and peculiarities of application of modern pedagogical technologies in the educational process the following theoretical methods were used: analysis, synthesis, substantiation, comparison, systematization, pedagogical modeling, theoretical prognosis etc.

Results and discussion. The reform of higher education institutions and the demands of the labor market faced by the graduates encourage changes in the established authoritarian pedagogy and move from the level of accumulation of knowledge to the ability of effectively operate it, from group learning to individual one. This determines the renewal of professional training and is closely related to radical changes in education in the context of a competence approach occurring in the majority of countries of the world [4]. Each competency contains a list of relevant knowledge and skills formed in the process of learning certain educational subjects. At the same time, formation of every definite competency occurs due to integration of knowledge and skills from different educational subjects. It is indicative of possibility to

apply inter-disciplinary approach to the formation of the education content. The teacher today increasingly feels the need to implement pedagogical technologies that would help realize a personal approach to the student, since it is an important constituent in the development of professional competence of future specialists. Trends in the development of modern professional training actualize further research on the introduction of the latest pedagogical technologies into various branches of education and medical one in particular. The task of teachers in the educational process of professional training of future dentists is to give students deep knowledge on the subjects and to teach them to integrate theoretical knowledge into the issues of practical medicine.

The aim of the educational program on «Dentistry» is to ensure the training of a highly qualified specialist based on the academic training in fundamental and clinical medical sciences, and training of graduates able to perform their professional duties in the corresponding primary position. Learners of higher education in the process of learning should acquire general and special competencies. The sphere of application of these competencies is determined by the list of syndromes and symptoms of various diseases, urgent conditions requiring special tactics of patient management; laboratory and instrumental studies, medical manipulations; the issues of labor examination etc. In the process of learning future dentists should master general professional and integral competencies, fundamental and professional-oriented knowledge, abilities and practical skills essential for performing typical professional tasks associated with medical work.

Formation of competencies in the process of professional training of future dentists is carried out during the study of a number of standard and selective subjects. The study of the academic discipline «Surgical dentistry» occupies a significant place in professional training of future dentists. The course of the discipline consists of three years – the third, fourth and fifth, and Internship. The principal tasks of the discipline «Surgical dentistry» are determined by the list of competencies that should be mastered by a future specialist. They are contained in the educational program of the discipline. Analysis of the professional training process of future doctors according to the educational program «Dentistry», analysis of the educational program of the discipline «Surgical dentistry», and our own pedagogical experience allow asserting that among leading tasks in front of future professionals in the process of professional training are formation and development of clinical thinking. It enables to occupy an active

cognitive position, generate ideas, and choose the right decisions [5]. Clinical thinking is formed as an ability to highlight the main thing, generalize, identify differences, synthesize information obtained by the student, which will certainly help in future professional activity. The process of studying an academic discipline cannot consist only in the accumulation of theoretical and practical knowledge. It must have an important motivation component, since motivation is a key to consciously mastering the profession. To realize the above tasks and to form professional competence of future dentists while teaching the academic discipline «Surgical Dentistry» it is reasonable to apply the pedagogical technologies promoting the development of clinical thinking and strong assimilation of knowledge. In our opinion, such technologies are simulation training and case-methods. The application of simulation training technologies is one of the main areas in practical training of medical professionals in Europe and the whole world. Practicing skills on simulators and in virtual operating rooms have proven their effectiveness. In the system of medical education simulation technologies make the foundation of a number of methods helping to reproduce clinical situations according to the purpose of the learning, revision, assessment and research. Simulation training is an integral component of professional training. It uses the model for giving an opportunity for every student to perform professional activity or its element according to professional standards and/or the rules of giving medical aid [6]. Simulation can be represented by a person or a device or a set of conditions that help reproduce a real issue. The student should react to the situation in the same way as he/she would in real life. Thus, simulation is a technique that replaces or enriches the practical experience of a learner with an artificially created situation reflecting and reproducing real-world issues in a completely interactive manner. Simulation training is an educational method that involves an interactive type of immersion activity into the professional environment by reproducing real clinical manifestation in whole or in part without the associated risk for the patient [7]. Simulators range from simple physical models of anatomical structures (for example, models of skull bones, simulators for practicing certain skills) to complex devices and manikins with high mechanical reality and computer control. The purpose of training with simulation scenarios is getting and assimilation of skills (technical, cognitive, behavioral) that constitute the competence of a future specialist. Increasingly, simulation technologies help to develop practical skills in various medical specialties, and emergency medicine in particular. The simulation training method

is of great importance for practicing skills in rare or critical situations.

Different types of stimulators are used in medical training including: *computerized manikins*, *screen simulators*, which allow imitating an appropriate reaction; *anatomical models* that are used for training and mastering certain practical skills; *phantom* – a model of the human body or its part promoting formation of abilities and skills; *manikin* – a figure for practicing interrelated skills and abilities; *training simulator* – a device for artificial creation (simulation) of various situations or objects allowing the formation of individual skills and abilities; *standardized patients*; *the system of situational tasks*; *clinical type training games*, helping to develop clinical thinking; *organization activity training games* promoting formation of professional skills and abilities of an organizational character [8].

The main difference between the training simulator and visual aids is that the latter only give knowledge and make skill formation easier. The former allows formation of the skills necessary in real working conditions. Training by means of computer simulation programs foresees the development of clinical thinking in any medical specialty. Computer programs imitating various pathological conditions and their progress help compare certain disorders with any pathology. Realistic computer simulation helps acquiring certain skills with less risk and cost. Moreover, stimulation provides objective assessment of training results and certifies them. Modern means of virtual reality are considered as a source of technological possibilities in education and medicine. They supplement a set of traditional approaches in education. A rapid decrease in the price of computing power and the elemental base of computers, a sharp growth of the market for mobile devices and applications contribute to the mass spread of virtual reality technologies and make it possible to considerably reduce the costs of educational facilities. The use of virtual reality in professional training of future dentists radically changes the principle of the visual content of education and corresponds completely to the world trend in teaching disciplines when traditional approaches are supplemented with up-to-date methods of information supply. They include expanding the availability of electronic libraries, anatomical and surgical data bases, development of perfect stimulators that present the models of the parts of the human body according to the systemic and topographic principles with the possibility to make plane projections and volumetric three-dimensional body parts. Virtual identity of real objects, their universal and multifunctional characteristics can give

more life experience for the future doctor concerning perception and implementation of practical actions. The high efficiency of implementation, the use of virtual reality as a full-fledged educational equipment that competes with traditional approaches, requires the presence of educational programs having a scenario, a strict algorithm of actions, allowing them to act as an educational technology. In case they are not available, only the teacher can provide the student with knowledge. As a method of transfer and assimilation of knowledge, the existing means of virtual reality make high demands on the teaching staff, whose active and competent position will allow the introduction of new technologies. The introduction of the tools of virtual reality expands the range of the principles of visual aids and their accessibility. At the same time, inadequate processing of a specialized content and lack of installed educational technologies can provoke certain difficulties in a wide implementation of these training means on the part of the teaching staff. Anticipatory work in this segment consists in the creation of specialized educational programs for the professional training of dentists with the introduction of virtual reality technologies into the practice of teaching medical disciplines.

In order to form clinical thinking of future dentists, the case study is introduced into the educational process together with the improvement or traditional methods. Case-method or the method of situational exercises enables to make the process of learning closer to the real practical work of specialists. The method promotes development of initiative, ability to solve problems, develops skills to make analysis and diagnose the problems. This pedagogical tool helps better understand the subject. It develops imagination, checks the theory in practice, examines ideas, finds regularities and interrelations, deduces hypotheses, increases motivation, encourages thinking and discussion, gets additional information, makes the knowledge deeper, applies analytical thinking, prepares to solve problems and draw rational conclusions, develops communication skills, combines theoretical knowledge with practical skills in problematic issues, and transforms abstract knowledge into real skills and abilities. In the area of medical pedagogy, this method helps develop clinical thinking on the principles of evidence-based medicine and improve practical skills. Case-method is successfully used all over the world in teaching medical sciences. This pedagogical technology can be realized by different ways: it can be a format of working in small groups, role game, discussion, standardized patients etc. [9]. However, one of the important ways of implementing the case study methodology is the use

of information and educational web technologies, which makes the training process interactive, effective and allows making the range of educational materials wider to a large audience at the same time. With the help of information and educational web technologies, opportunities for a wider range of clinical cases, including rather rare ones, for qualitative visualization of additional research methods are revealed, which is impossible with traditional training format. The access to interactive clinical cases is open and realized by means of Internet approach. An important advantage of the case study is that this experience can be repeated and if necessary mastered according to the individual learning trajectory at a convenient pace with the help of Internet access. Interactive cases are widely presented on the sites of some medical institutions and Internet-versions of medical journals, world associations of doctors of different specialties. Cases are illustrated materials that are shown to the user in a certain sequence. The user gets the information about the patient using video, graphic images, diagrams etc. Then the user gets the opportunity to choose one of the actions, suggest the diagnosis, make differential diagnosis, and prescribe examination and treatment. The system Open Labyrinth is an interesting foreign project, where case study is realized by means of special platform for creation and watching cases. In Ukraine, training of medical disciplines with the help of case method has started recently. It requires development and implementation into practice of training future specialists. Case study is a complicated and effective tool of innovation educational technologies. It not only reflects a practical issue, but updates a certain complex of knowledge essential for its solution. It successfully combines training, analytical and educational activity, which increases effectiveness of modern educational tasks [10]. Due to case study, the students deal with a real clinical situation. On the one hand, description of the clinical situation reflects any practical issue, and on the other hand, it updates a certain complex of knowledge necessary to have for completion of a certain task. Until now, there is no certain standard for the presentation of cases from medical disciplines [11]. Cases are usually presented in printed form or on electronic media, and multimedia presentations. They include photos, diagrams, tables that make them more attractive and visual for students. Case study is an active problem-situation analysis based on group learning when students solve certain tasks – cases. It is necessary to work together to analyze symptoms, possible causes of their occurrence, find practical solution, assess the suggested variants of problem solving, and choose the

best one. Cases for independent unsupervised work are wider, and they contain more information [12]. The use of case study in teaching the educational discipline «Surgical Dentistry» helps students better memorize difficult topics, develop and train clinical thinking, master the skills of differential diagnostics of various pathologies, clearly and laconically formulate one's thoughts, promote ability to listen to, and therefore stimulates the interest to education.

Organization of the educational process of professional training of future doctors with the use of cases makes it possible to prepare specialists to pass «KROK» licensed exams maximally better. Taking this exam, the learners must demonstrate their ability to apply their acquired knowledge and skills in real clinical situations, assess the actions, and make their own substantiated and reasonable decisions. Cases with real clinical situational tasks reactivate practical classes. Scientific discourse promotes development of interest in getting knowledge, motivates to expand knowledge, and makes information perception in clinical disciplines easier.

Conclusions. Application of simulation educational technologies and case-method in training

of future dentists promotes formation of abilities and practical skills, professional competence, personal development, ability to possess optimal behavior and differ in the effectiveness of actions in various clinical situations. Simulation training allows you repeatedly and accurately reproduce important scenarios and algorithms of actions, and provides the opportunity to adapt the educational situation for every student. Application of modern pedagogical technologies in learning and teaching the academic discipline «Surgical Dentistry» provides controlling, teaching and educational functions. Controlling function includes assessment of student knowledge and skills, teaching function requires certain level of knowledge achieved, and educational function provides formation of essential individual qualities by learners. Effective organization of independent and classroom activities of students by the teacher promotes development of clinical thinking, which is an integral basis for the formation of qualified and successful doctors.

Prospects of further studies. In the future, experimental check of the effectiveness of the application of modern pedagogical technologies in teaching the academic discipline «Surgical Dentistry» is planned.

Список використаної літератури

1. Лазуренко ОО. Тенденції модернізації професійно-психологічної підготовки лікарів: компетентнісний підхід. *Психологічний часопис*. 2018;1(11):87-100.
2. Бахтіярова ХШ, редактор. *Інноваційні технології навчання: Навч. посібн. для студентів вищих технічних навчальних закладів*. Київ: НТУ; 2017. 172 с.
3. Demkovych AYe. *Innovative pedagogical technologies in the system of doctor training at the department of prosthetic dentistry*. В.: Матер. Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки; 2021 квіт. 8; Харків. Харків: 2021. с. 60-1.
4. Наказ МОЗ України. Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів від 22.02.2019 № 446.
5. Launer J. *Clinical case discussion: using a reflecting team*. *Postgraduate Medical Journal*. 2016;92(1086):245-6.
6. Roberts MB, Lee J, Murphy MC, Kim AY, Coglianesi EE, Hilburn C. *Case 37-2022: A 55-Year-Old Man with Fatigue, Weight Loss, and Pulmonary Nodules*. *N Engl J Med*. 2022 Dec 8;387(23):2172-83. doi: 10.1056/NEJMsc2211357.
7. Dubey S, Dubey AK. *Promotion of higher order of cognition in undergraduate medical students using case-based approach*. *J Educ Health Promot*. 2017 Aug 9;6:75. doi: 10.4103/jehp.jehp_39_17.
8. Журавльова ЛВ, Лопіна НА. *Практично-орієнтований кейс-метод навчання в системі безперервної медичної освіти на основі інформаційно-освітніх вебтехнологій як спосіб симуляційного навчання: навч.-метод. посібник для викладачів мед. освітніх закладів*. Харків: ХНМУ; 2019. 76 с.
9. Павлишин ГА, Бігуняк ТВ, Саварин ТВ. *Кейс-метод навчання у медичній освіті*. *Медична освіта*. 2015;3:67-69.
10. Chitongo S, Suthers F. *Use of technology in simulation training in midwifery*. *British Journal of Midwifery*. 2019;27(2). doi: 10.12968/bjom.2019.27.2.85
11. Корда ММ, Шульгай АГ, Гудима АА, Запорожан СЙ. *Розвиток практично-орієнтованого та симуляційного навчання в Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського*. *Медична освіта*. 2016;2:54-7.

12. Авраменко МО, Фурик ОО, Павленко АС. Досвід впровадження проблемно-орієнтованого навчання з використанням віртуальних пацієнтів у рамках реалізації проекту «ТАМЕ: навчання на медичних помилках». В: Колесник ЮМ, редактор. Матеріали Всеукр. наук.-метод. відеоконф. з міжнар. участю. Актуальні питання дистанційної освіти та телемедицини; 2018 квіт. 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМУ; 2018, с. 81-3.

References

1. Lazurenko OO. *Tendentsiyi modernizatsiyi profesiyno-psykholohichnoyi pidhotovky likariv: kompetentnisnyu pidkhd. Psykholohichnyu chasopys.* 2018;1(11):87-100. [in Ukrainian].
2. Bakhtiyarova KSHH, redaktor. *Innovatsiyi tekhnolohiyi navchannya: Navch. posibn. dlya studentiv vyshchyykh tekhnichnykh navchal'nykh zakladiv.* Kyiv: NTU; 2017. 172 s. [in Ukrainian].
3. Demkovych AYе. *Innovative pedagogical technologies in the system of doctor training at the department of prosthetic dentistry. V.: Mater. Vseukrayins'koyi nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastyu. Aktual'ni problemy vyshchoyi medychnoyi osvity i nauky;* 2021 kvit. 8; Kharkiv. Kharkiv: 2021. s. 60-1.
4. *Nakaz MOZ Ukrainy. Deyaki pytannya bezperervnoho profesiynoho rozvytku likariv vid 22.02.2019 № 446.* [in Ukrainian].
5. Launer J. *Clinical case discussion: using a reflecting team. Postgraduate Medical Journal.* 2016;92(1086):245-6.
6. Roberts MB, Lee J, Murphy MC, Kim AY, Coglianesi EE, Hilburn C. *Case 37-2022: A 55-Year-Old Man with Fatigue, Weight Loss, and Pulmonary Nodules. N Engl J Med.* 2022 Dec 8;387(23):2172-83. doi: 10.1056/NEJMcp2211357.
7. Dubey S, Dubey AK. *Promotion of higher order of cognition in undergraduate medical students using case-based approach. J Educ Health Promot.* 2017 Aug 9;6:75. doi: 10.4103/jehp.jehp_39_17.
8. Zhuravl'ova LV, Lopina NA. *Praktychno-oriyentovanyy keys-metod navchannya v systemi bezperervnoyi medychnoyi osvity na osnovi informatsiyno-osvitnikh vebtekhnolohiy yak sposib symulyatsiynoho navchannya: navch.-metod. posibnyk dlya vykladachiv med. osviticiv zakladiv.* Kharkiv: KHNMU; 2019. 76 s. [in Ukrainian].
9. Pavlyshyn HA, Bihunyak TV, Savaryn TV. *Keys-metod navchannya u medychniy osviti. Medychna osvita.* 2015;3:67-9. [in Ukrainian].
10. Chitongo S, Suthers F. *Use of technology in simulation training in midwifery. British Journal of Midwifery.* 2019;27(2). doi: 10.12968/bjom.2019.27.2.85
11. Korda MM, Shul'hay AH, Hudyma AA, Zaporozhan SY. *Rozvytok praktychno-oriyentovanoho ta symulyatsiynoho navchannya v Ternopil's'komu derzhavnomu medychnomu universyteti imeni I.YA. Horbachevs'koho. Medychna osvita.* 2016;2:54-7. [in Ukrainian].
12. Avramenko MO, Furyk OO, Pavlenko AS. *Dosvid vprovadzhennya problemno-oriyentovanoho navchannya z vykorystanniam virtual'nykh patsiyentiv u ramkakh realizatsiyi proektu «TAME: navchannya na medychnykh pomylkakh». V: Kolesnyk YUM, redaktor. Materialy Vseukr. nauk.-metod. videokonf. z mizhnar. uchastyu. Aktual'ni pytannya dystantsiynoi osvity ta telemedytsyny;* 2018 kvit. 25-26; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya: ZDMU; 2018, s. 81-3. [in Ukrainian].

APPLICATION OF SIMULATION TECHNOLOGIES AND CASE-METHOD IN PROFESSIONAL TRAINING OF FUTURE DENTISTS

Abstract. Implementation of innovative learning and teaching methods based on modern pedagogical technologies is essential for further effective development of higher stomatological education. At the current stage of development of the public health sphere, more and more attention is paid to patient safety, ethical issues, increasing responsibility of medical staff, high level of professional qualification and rapid evolution of procedures and methods. The above requires adaptation of educational programs and the use of all the educational instruments and technologies available in professional training of future dentists. *Objective of the study* was to conduct a theoretical analysis of scientific psychological-pedagogical, methodological and medical publications, educational-methodological activity of the Department concerning application of pedagogical technologies in the process of professional training of future dentists. *Material and methods.* Psychological-pedagogical, methodological literature, materials of scientific-practical conferences, and educational-methodological activity of the Department were analyzed. To achieve the goal, specify the essence and peculiarities of application of modern pedagogical technologies in the educational process the following

theoretical methods were used: analysis, synthesis, substantiation, comparison, systematization, pedagogical modeling, and theoretical prognosis. *Conclusions.* Application of simulation educational technologies and case-method in training of future dentists promotes formation of abilities and practical skills, professional competence, personal development, ability to possess optimal behavior and differ in the effectiveness of actions in various clinical situations. Simulation training allows you repeatedly and accurately reproduce important scenarios and algorithms of actions, and provides the opportunity to adapt the educational situation for every student. Application of modern pedagogical technologies in learning and teaching the academic discipline «Surgical Dentistry» provides controlling, teaching and educational functions. Controlling function includes assessment of student knowledge and skills, teaching function requires certain level of knowledge achieved, and educational function provides formation of essential individual qualities by learners. Effective organization of independent and classroom activities of students by the teacher promotes development of clinical thinking, which is an integral basis for the formation of qualified and successful doctors.

Key words: pedagogical technologies, simulation training, case-method, teacher, student, dentistry.

Відомості про авторів:

Бамбуляк Андрій Васильович – доктор медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Кузняк Наталя Богданівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Лопушняк Леся Ярославівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри анатомії людини ім. М. Г. Туркевича закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Дмитренко Роман Романович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Bambuliak Andriy V. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Higher Education Institution of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Kuzniak Natalya B. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Higher Education Institution of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Lopushniak Lesia Ya. – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Human Anatomy named after M. G. Turkevich Institute of Higher Education of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Dmytrenko Roman R. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of the Higher Education Institution of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 07.08.2023 р.

Рецензент – проф. О. І. Годованець (Чернівці)

С. П. Мельничук, С. О. Батрановська, Т. Г. Копчук, Т. М. Унгурян, Н. М. Каспрук*

*Кафедри фармакології (зав. – проф. І. І. Заморський); *клінічної імунології, алергології та ендокринології (зав. – проф. Н. В. Пашковська) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету МОЗ України, м. Чернівці*

ВИВЧЕННЯ ПРЕДМЕТУ «ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ» – НЕВІД’ЄМНА СКЛАДОВА ФОРМУВАННЯ ОСНОВ РАЦІОНАЛЬНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ

Резюме. Предмет «Побічна дія ліків» є важливим складником ґрунтовної підготовки студентів-медиків спеціальності «Медицина», оскільки дозволяє майбутнім медичним фахівцям розширити та удосконалити знання з фармакології, поглибити розуміння побічних ефектів лікарських засобів та заходи їх профілактики, закласти основи раціональної фармакотерапії. Завдяки належному рівню знань етіології, механізмів розвитку, проявів побічних реакцій, що спричинені лікарськими засобами, та шляхів їх усунення сучасний лікар стане запорукою безпечної та раціональної терапії пацієнтів, зміцнення здоров’я населення та профілактики самолікування, разом з тим залишаючись надійною ланкою у проведенні об’єктивного аналізу будь-якого випадку побічної реакції при застосуванні лікарських засобів та безпомилковому встановленні причинно-наслідкового зв’язку її виникнення.

Ключові слова: побічна дія ліків, викладання, студенти-медики, безпечна фармакотерапія.

Нова система освіти в умовах євроінтеграції та глобалізації, включаючи систему вищої медичної освіти, спрямована на підготовку висококваліфікованих спеціалістів. При цьому, сучасна клінічна практика, пов’язана із суттєвим зростанням складних та багатогранних питань фармакотерапії різних захворювань, раціонального призначення медикаментів, а головне – усунення та заходів профілактики їх побічної дії [1]. На жаль, досить часто медичні фахівці не готові компетентно впоратися із поставленими перед ними завданнями. Причини, що зумовлюють такі проблеми різноманітні: помилкове прийняття рішень щодо діагностики чи лікування певних захворювань, брак досвіду, використання безрецептурних лікарських засобів пацієнтами з метою самолікування тощо, проте однією із ключових проблем залишається проблема відсутності ґрунтовних знань етіології, механізмів розвитку, проявів побічних реакцій, що спричинені лікарськими засобами, та шляхів їх корекції. Про це свідчить поява таких понять у медичній практиці як «лікарсько-зумовлені», «лікарсько-асоційовані», «ятрогенні» захворювання, що чітко ототожнюються з побічними ефектами лікарських засобів [2]. Водночас, якість отриманих знань є важливою умовою конкурентоспроможності закладу вищої освіти і системи освіти країни в цілому. Тому, з метою поглиблення знань із фармакології,

удосконалення навиків із фармакотерапії, успішного подальшого вивчення клінічних дисциплін, що забезпечують професійно-практичну підготовку, студенти 3-го курсу спеціальності «Медицина» на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету вивчають предмет «Побічна дія ліків». Викладачі використовують комплексний підхід до організації та методичного забезпечення навчального процесу, поєднуючи традиційні методи викладання та оцінювання знань студентів із інноваційними.

Викладається предмет «Побічна дія ліків» досвідченими педагогами, які створюють на заняттях сприятливу психологічну атмосферу, оскільки лише компетентний педагог зуміє вдало поєднувати функції організатора, керівника, помічника, контролера та партнера. Раціональне та вмотивоване використання новітніх методів викладання, спеціальних навчальних технік і прийомів на заняттях вимагає креативного підходу з боку викладачів, оскільки педагогіка є наукою і мистецтвом одночасно. Для створення невимушеної атмосфери при роботі зі студентами викладачі кафедри намагаються застосовувати такі інтерактивні методи навчання як проведення заняття по методу «мозкового штурму», діалогові лекції тощо [3]. Особлива увага приділяється формуванню моральних якостей у майбутніх фахівців, тому що моральні та

професійні якості є рівнозначними складовими професійного обов'язку будь-якого медичного працівника. Крім того, студент повинен навчитися самовдосконалюватися та виховувати в собі певні якості протягом всього свого життя. Оцінювання знань і вмінь студентів здійснюється викладачами кафедри відповідно до міжнародних стандартів Європейської кредитно-трансферної системи організації навчального процесу, що забезпечує якість вищої освіти та інтеграцію національної системи вищої освіти у європейське освітнє товариство.

Базовий рівень підготовки студентів, інтеграція між попередніми та наступними дисциплінами, внутрішньопредметна інтеграція мають беззаперечне значення для успішного засвоєння предмету «Побічна дія ліків». Раціональне впровадження принципів міжпредметності у навчальний процес є можливим через здійснення змістовної та діяльній інтеграції предмету «Побічна дія ліків» з іншими дисциплінами шляхом вирішення наступних завдань: 1) визначення переліку предметних зв'язків між навчальними дисциплінами; 2) узгодження з викладачами різних дисциплін можливих тем або питань для їх сумісного вивчення; 3) внесення змін в тематичне і погодинне планування; 4) вивчення інтересу студентів до предметів та вибір шляхів підвищення їх активності в навчальній діяльності; 5) поповнення педагогічного досвіду новітніми технологіями, методиками, формами і методами організації навчальної діяльності студента на заняттях.

Викладання дисципліни повністю методично забезпечене – у студентів є можливість користуватися підручниками з побічної дії ліків, текстами лекцій, методичними рекомендаціями для аудиторної роботи, довідковою літературою, а головне – сервером дистанційного навчання «Moodle», у якому крім вичерпного розкриття теоретичних питань теми, є значна кількість ілюстративного матеріалу, що спонукає студентів більш ретельно і поглиблено вивчати необхідний матеріал. На заняттях викладачі кафедри активно використовують таблиці, відеофільми, комп'ютерні слайди тощо, які дозволяють подати навчальний матеріал виразно, яскраво та лаконічно.

Серед методик навчання, що використовують викладачі кафедри на заняттях, провідне місце займає кейс-метод – ефективна методика викладання, що поєднує теоретичні знання студентів з умінням самостійно орієнтуватися в ситуації. Кейс-метод на основі використання теоретичних знань дає змогу студентам також оволодіти методологією аналізу ситуації, набути досвіду, чого інші методики не забезпечують з такою ж ефективністю. Так, на заняттях як своєрідні «кейси» використовуються

відповідні підручники та розробки для практичних занять. Кейс-технологія передбачає певні етапи: «входження» і розуміння ситуації, постановка «діагнозу» (побічних ефектів ліків чи передозування відповідними лікарськими засобами) і з'ясування причин появи симптомів, визначення стратегічних питань і ключових проблем, пошук варіантів вирішення проблеми, оцінювання і вибір альтернатив (вибір оптимального рішення), захист та обґрунтування рішення. На основі нових знань, отриманих при роботі за кейс-методом, студенти прагнуть ствердитися як професіонали, довести своє право на подальшу творчість, новаторство.

Викладачами нашої кафедри використовуються різні форми опитування, проте особливої уваги заслуговує дискусія – метод навчання, що підвищує інтенсивність і ефективність навчального процесу за рахунок активного включення студентів у колективний пошук нових наукових рішень. Цей метод найчастіше застосовується у розв'язанні ситуаційних задач, оскільки при їх складанні враховані найбільш актуальні у клінічному сенсі питання теми. Студенти максимально використовують отримані знання на інших дисциплінах, шукають причини, а не розглядають тільки наслідки побічних ефектів лікарських засобів, вчать взаємодіяти з іншими учасниками дискусії, аналізують отримані знання, формулюючи клінічне мислення. Беззаперечною є роль викладача у процесі дискусії, адже він задає питання, наштовхуючи студентів на правильний шлях у вирішенні поставлених завдань. Педагог обов'язково підводить підсумки дискусії, чітко формулюючи висновки, акцентуючи на ролі кожного студента у вирішенні поставленої задачі.

Ще однією ефективною формою опитування на заняттях є проведення фронтальних бесід зі студентами, у яких бере участь вся група. При цьому на запитання викладача короткі відповіді з місця дають багато студентів. Ця форма контролю дозволяє вдало сполучити перевірку знань із повторенням та закріпленням вивченого матеріалу, викликаючи підвищену активність аудиторії.

При такому різноманітті методик опитування навчальний процес виконує одночасно цілу низку функцій: навчальну – під час контролю розширюються, поглиблюються та удосконалюються знання і практичні вміння студентів, формується інтерес до вивчення предмету; виховну – контроль знань здійснює зворотний зв'язок, показує студентам ефективність їх роботи; стимулювальну – демотивоване і справедливе оцінювання знань студентів є важливим стимулом у їх навчальній діяльності; методичну – у процесі контролю викладач оцінює свою методику викладання, з'ясовує при-

чини і визначає заходи для підвищення якості навчання, попередження і подолання неуспішності; контролюючу – можливість викладачу і студентам стежити за навчальним процесом і результатами навчальної діяльності; організаційну, що полягає у організації навчального процесу в цілому і сприяє формуванню навичок самостійної роботи студентів; розвиваючу – під час контролю вдосконалюється логічне та клінічне мислення студентів, особистісні можливості: пам'ять, мислення, увага тощо. Усі ці функції взаємопов'язані і мають системний характер. Таким чином, все це різноманіття форм і методик опитування дозволяє студентам навчитися усвідомлено користуватися здобутими знаннями завдяки поступовій, наполегливій і систематичній праці, а не механічно та пасивно запам'ятовувати навчальний матеріал [4].

Вивчення предмету «Побічна дія ліків» починається із розгляду таких термінологічних понять як побічна дія, співвідношення «ризик/користь», фармакологічний нагляд та ін., надалі відбувається перехід до вивчення побічної дії окремих груп лікарських засобів та шляхів її попередження. Дисципліна «Побічна дія ліків» викладається згідно кредитно-модульної системи та включає п'ять занять, останнє з яких є заліковим. На заняттях майбутні медичні спеціалісти не тільки опрацьовують великий обсяг теоретичних питань, а й удосконалюють основи лікарської рецептури, здобуті ними при вивченні фармакології, тому що виписують рецепти на різні лікарські засоби (в тому числі і на медикаменти, що підлягають предметно-кількісному обліку), враховуючи профілактичні заходи щодо їх побічної дії, та активно працюють із анотаціями до препаратів. Цією практичною навичкою студенти-медики повинні оволодіти бездоганно на практичних заняттях (викладачі формують у студентів відповідальність за правильно виписані рецепти) та продемонструвати на останньому занятті, тому що неправильно виписаний рецепт підриває авторитет лікаря, знищує віру хворого у швидке одужання, а нерозбірливий почерк фахівця, який призначив лікарський засіб, суттєво ускладнює подальшу роботу фармацевтичних працівників. Також викладачі акцентують увагу студентів на наказах та документах, що регламентують правила виписування, використання та безпечного зберігання сильнодіючих, отруйних та наркотичних засобів, що здатні викликати психічну та фізичну залежність і інші небезпечні для пацієнтів побічні ефекти. Увага студентів акцентується на ретельному зборі медикаментозного анамнезу, призначенні ліків не «на словах» (наприклад, по телефону), а на коректному виборі

лікарського засобу (належної дози, тривалості лікування, призначення лікарського засобу за конкретними показаннями, врахування протипоказань). При вивченні предмету «Побічна дія ліків» студенти розглядають явища, що виникають в організмі людини при повторному використанні ліків; вчать оцінювати фактори, що підвищують ризик розвитку побічної дії лікарських засобів та їх комбінацій; засвоюють методи і критерії оцінки ефективності і безпеки застосування лікарських засобів при комплексній лікарській терапії різних захворювань. Достатня увага на заняттях приділяється питанням взаємодії лікарських засобів, оскільки практично завжди одночасне застосування декількох препаратів допомагає поліпшити результат фармакотерапії, але інколи навпаки – збільшити небезпеку лікування та ризик виникнення побічної реакції. Майбутні лікарі повинні пам'ятати, що на взаємодії лікарських засобів, яка покращує ефективність та безпеку фармакотерапії, базується раціональне комбінування лікарських засобів [5]. Адже, лише маючи ґрунтовні знання із питань взаємодії ліків, лікар може досить вдало використовувати явища синергізму (підсилення терапевтичного ефекту у випадку одночасного чи послідовного введення двох чи більше лікарських засобів) і антагонізму (послаблення ефекту за відповідних умов) у своїй практиці з користю для хворих, бути обережним при використанні ліків у вагітних, літніх людей, дітей.

На занятті «Побічна дія лікарських засобів, що впливають на периферичну нервову систему», крім розгляду побічних ефектів лікарських засобів теми, особлива увага приділяється розрахунку фармакокінетичних показників, що є надзвичайно важливим при призначенні ліків дітям і людям похилого віку, а також пацієнтам, у яких суттєво може змінюватися фармакокінетика та фармакодинаміка ліків при дії різних факторів. Завдяки набутим знанням класифікації побічних реакцій лікарських засобів студенти в подальшій клінічній практиці зможуть зорієнтуватися в тому, які лікарські засоби можуть спричинити виникнення певних побічних реакцій, та оцінити механізми розвитку останніх. Під час розгляду ситуаційних задач і завдань студенти вчать розпізнавати та аналізувати явища, що виникають при повторному та комбінованому застосуванні лікарських засобів: толерантність, тахіфілаксія, синдром відміни, сенсibiliзація, ідіосинкразія, синергізм та антагонізм. При цьому, дуже важливим для майбутніх лікарів є пояснення причин та механізмів розвитку цих явищ, їх клінічних проявів, адже лікувати в подальшому абстинентний синдром у п'яниці чи залежність у наркомана

неможливо без розуміння цих явищ. На кожному занятті активно обговорюються питання наслідків впливу різних груп лікарських засобів на вагітну жінку, оскільки визначаючи потенційний ризик медикаменту для плоду, лікар може попередити виникнення вродженої патології, уповільнення внутрішньоутробного розвитку плоду і наступного фізичного та інтелектуального розвитку дитини. Розглядаючи фармакотерапевтичні задачі, студенти вчать за будь-яких умов ставити на перше місце якість медичної допомоги, уникати поліпрагмазії (одночасного призначення хворому надмірної кількості лікарських засобів), оскільки науково доведено [2, 6], що вживання одночасно трьох і більше препаратів значно збільшує ризик виникнення побічної дії.

При вивченні теми «Побічна дія лікарських засобів, що впливають на центральну нервову систему» майбутні медичні спеціалісти повинні не лише засвоїти питання побічної дії наркотичних анальгетиків, психотропних засобів, а й зрозуміти причини і механізми розвитку наркотичної залежності, ейфорії, абстинентного синдрому [7]. Саме вивчення механізмів виникнення та розвитку цих явищ дає можливість майбутнім лікарям, по-перше, оцінити масштаби тієї шкоди, яку завдають ці засоби при нераціональному використанні, а, по-друге, впритул наблизитися до реального бачення фізичного та психічного стану таких пацієнтів. При розгляді цієї теми, неможливо не зупинитися на жакливих наслідках застосування снодійних засобів із вживанням алкоголю, що часто закінчується смертю пацієнтів, незалежно від їх віку та стану здоров'я [8]. Також викладачі інформують студентів про те, що з давніх часів люди шукали способи і засоби для підсилення життєвого тону, боротьби із втомою та інтенсивно використовували їх, проте безконтрольне застосування психостимулюючих засобів навпаки призводить до виснаження резервів організму та зниження захисних сил.

Розглядаючи тему «Побічна дія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему» викладачі зі студентами активно обговорюють питання раціонального використання антиангінальних, антигіпертензивних та антиаритмічних засобів, профілактики та допомоги при передозуванні серцевими глікозидами [9]. На занятті «Побічна дія лікарських засобів, що впливають на функцію органів травлення, дихання, систему крові» висвітлюються проблеми, що є особливо актуальними сьогодні – нераціонального використання різноманітних токсичних засобів для зниження маси тіла, відхаркувальних препаратів, гормональних бронхолітичних засобів, препаратів заліза тощо.

А при обговоренні теми «Побічна дія протимікробних засобів» викладачі відмічають надмірне заохплення протимікробними засобами і недооцінку їх потенційної загрози, нераціональне і малоефективне застосування хіміотерапевтичних засобів, що обумовило ряд небажаних наслідків: зростання антибіотикорезистентності і полірезистентності мікробів та їх селекцію, пошкодження деяких органів і систем, розвиток неспецифічної сенсibiliзації, збільшення частоти ендогенних, змішаних інфекцій, а також суперінфекцій.

Кожен студент при вивченні предмету «Побічна дія ліків» повинен зрозуміти свою відповідальність щодо моніторингу побічних ефектів ліків [10]. На практичних заняттях викладачі переконують майбутніх медичних фахівців у нагальній потребі реєстрації побічної дії ліків, адже якщо лікар відстежує побічну дію лікарського препарату, повідомляє Фармакологічний центр Міністерства охорони здоров'я України, це є свідченням його високого фахового рівня. На заняттях обговорюється ціла низка проблем, що пов'язані із виявленням і реєстрацією побічної дії лікарських засобів: відсутність часу та мотивації у лікарів, масове самолікування, використання розрекламованих препаратів, клінічна дія яких (або взаємодія з іншими засобами) детально не вивчена, недостатня обізнаність фармацевтів тощо. При цьому, велика увага приділяється розвитку комунікативних навичок у студентів-медиків для формування у них з пацієнтами тісних та довірливих відносин, тому що повідомлення про побічну дію ліків можуть безпосередньо надходити і від них. По закінченні вивчення предмету «Побічна дія ліків» студенти мають усвідомити, що фармакологічний нагляд є насамперед не тільки виявом професійного рівня лікаря, а й опосередковано – юридичним захистом у разі непередбачуваної ситуації. Хоча проблема побічної дії ліків існуватиме доти, доки застосовуватимуться ліки, майбутні спеціалісти повинні зробити все можливе, щоб максимально знизити частоту цієї дії, а її прояви зробити менш небезпечними для здоров'я хворих.

Висновок. Отже, вивчення предмету «Побічна дія ліків» дозволить майбутнім лікарям розпізнавати різні види побічних реакцій та вживати заходи щодо їх усунення і профілактики, усвідомити власну значимість та відповідальність щодо моніторингу побічної дії ліків, та забезпечити розвиток професійно-орієнтованої компетентності та конкурентоспроможність майбутніх фахівців, а також сприятиме підвищенню якості та безпечності лікарських засобів, ефективному лікуванню хворих та покращенню якості їх життя.

Список використаної літератури

1. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med. Clin. (Barc.)*. 2020;154(5):178-84. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
2. Кашуба ОВ. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2013;30(3):82-90.
3. Seeber I, Vreede de G-J, Maier R, Weber B. Beyond brainstorming: exploring convergence in teams. *J. Manag. Inf. Syst.* 2018;34(4):939-69. doi: 10.1080/07421222.2017.1393303.
4. Alshareef M. CASCADE your teaching session! *Adv. Physiol. Educ.* 2022;46(2):279-81. doi: 10.1152/advan.00082.2021.
5. Zhang T, Leng J, Liu Y. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Brief. Bioinform.* 2020;21(5):1609-27. doi: 10.1093/bib/bbz087.
6. Yıldırım AB, Kılınc AY. Polypharmacy and drug interactions in elderly patients. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2017;45(5):17-21. doi: 10.5543/tkda.2017.92770.
7. Grunze A, Mago R, Grunze H. Side effects of psychotropic medication: Suggestions for clinical practice. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2017;142(22):1690-700. doi: 10.1055/s-0043-110654.
8. Schweizer AC, Hoggatt JK, Washington LD, Bean-Mayberry B, Yano ME, Mitchell NM, et al. Use of alcohol as a sleep aid, unhealthy drinking behaviors, and sleeping pill use among women veterans. *Sleep Health.* 2019;5(5):495-500. doi: 10.1016/j.sleh.2019.06.005.
9. Botelho MFA, Pierezan F, Soto-Blanco B, Melo MM. A review of cardiac glycosides: structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon.* 2019;158:63-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.11.429.
10. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018;40(4):744-7. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1.

References

1. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med. Clin. (Barc.)*. 2020;154(5):178-84. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
2. Kashuba OV. Pobichni reaktsii, sprychyneni likarskymy zasobamy: terminolohiia ta klasyfikatsiia, mekhanizmy rozvytku i klinichni proiavy. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2013;30(3):82-90. [in Ukrainian].
3. Seeber I, Vreede de G-J, Maier R, Weber B. Beyond brainstorming: exploring convergence in teams. *J. Manag. Inf. Syst.* 2018;34(4):939-69. doi: 10.1080/07421222.2017.1393303.
4. Alshareef M. CASCADE your teaching session! *Adv. Physiol. Educ.* 2022;46(2):279-81. doi: 10.1152/advan.00082.2021.
5. Zhang T, Leng J, Liu Y. Deep learning for drug-drug interaction extraction from the literature: a review. *Brief. Bioinform.* 2020;21(5):1609-27. doi: 10.1093/bib/bbz087.
6. Yıldırım AB, Kılınc AY. [Polypharmacy and drug interactions in elderly patients]. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2017;45(5):17-21. doi: 10.5543/tkda.2017.92770.
7. Grunze A, Mago R, Grunze H. [Side effects of psychotropic medication: Suggestions for clinical practice]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2017;142(22):1690-700. doi: 10.1055/s-0043-110654.
8. Schweizer AC, Hoggatt JK, Washington LD, Bean-Mayberry B, Yano ME, Mitchell NM, et al. Use of alcohol as a sleep aid, unhealthy drinking behaviors, and sleeping pill use among women veterans. *Sleep Health.* 2019;5(5):495-500. doi: 10.1016/j.sleh.2019.06.005.
9. Botelho MFA, Pierezan F, Soto-Blanco B, Melo MM. A review of cardiac glycosides: structure, toxicokinetics, clinical signs, diagnosis and antineoplastic potential. *Toxicon.* 2019;158:63-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.11.429.
10. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int. J. Clin. Pharm.* 2018;40(4):744-7. doi: 10.1007/s11096-018-0657-1.

STUDYING THE SUBJECT «SIDE EFFECTS OF DRUGS» – AN ESSENTIAL COMPONENT OF FORMING THE FUNDAMENTALS OF RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN MEDICAL STUDENTS

Abstract. The subject «Side effects of drugs» is an important component of the thorough training of medical students in the specialty «Medicine», as it allows future medical specialists to expand and improve their knowledge of pharmacology, deepen their understanding of the side effects of drugs and their prevention measures, and lay the fundamentals of rational pharmacotherapy. Thanks to the appropriate level of knowledge of etiology, mechanisms of development, manifestations of adverse reactions caused by drugs, and ways to eliminate them, a modern physician will become a guarantee of safe and rational therapy of patients, strengthening the health of the population and prevention of self-medication, while remaining a reliable link in the conduction of objective analysis of any case of an adverse reaction during the use of medications and an unerring establishment of the cause-and-effect relationship of its occurrence.

Key words: side effects of drugs, teaching, medical students, safe pharmacotherapy.

Відомості про авторів:

Мельничук Світлана Петрівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри фармакології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Батрановська Світлана Олександрівна – викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Копчук Тамара Григорівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри фармакології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Унгурян Тетяна Миколаївна – кандидат медичних наук, викладачка фахового коледжу на кафедрі фармакології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці;

Каспрук Наталія Михайлівна – кандидат медичних наук, доцентка кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

Information about the authors:

Melnychuk Svitlana P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Batranovska Svitlana O. – Professional College Teacher at the Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Kopchuk Tamara G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Unhuryan Tetiana M. – Candidate of Medical Sciences, Professional College Teacher at the Department of Pharmacology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

Kaspruk Nataliia M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 05.09.2023 р.

Рецензент – доц. О. В. Геруш (Чернівці)

УДК 378.147:611.013:378.6:61(477.84)
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.37

З. М. Небесна, І. Б. Гетманюк, О. П. Андрійшин, О. І. Грималюк

Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ДОСВІД СТВОРЕННЯ ТА ВИКЛАДАННЯ ВИБІРКОВОЇ ДИСЦИПЛІНИ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОЇ ЕМБРІОЛОГІЇ» ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ЗДОБУВАЧІВ ДРУГОГО РІВНЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЗІ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 222 «МЕДИЦИНА» В ТЕРНОПІЛЬСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Резюме. У статті представлено досвід створення і впровадження в навчальний процес вибіркової дисципліни «Актуальні питання медичної ембріології», яка викладається на кафедрі гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Вибіркова дисципліна розроблена для здобувачів другого рівня вищої освіти, кваліфікації «Магістр медицини. Лікар», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина». Робоча програма та силабус цієї дисципліни розроблені відповідно до Стандарту вищої освіти і робочого навчального плану підготовки магістрів медицини другого року навчання. В структурі дисципліни передбачено 3 кредити (90 годин): 20 годин практичних занять та 70 годин самостійної роботи. Вид контролю – залік. Викладання вибіркової дисципліни «Актуальні питання медичної ембріології» спрямоване на формування у здобувачів вищої освіти системних знань і розуміння концептуальних основ і принципів ембріогенезу людини, які можуть бути використані для діагностики, лікування та профілактики вад розвитку, що залишаються головною причиною дитячої смертності та каліцтва.

Ключові слова: вибіркова дисципліна; медична ембріологія; здобувач вищої освіти.

Однією із фундаментальних дисциплін, які вивчають студенти-медики на перших курсах навчання у ЗВО є «Гістологія, цитологія та ембріологія». У межах даної дисципліни здобувачі вивчають розділ «Ембріологія людини», який передбачає лекції, практичні заняття та самостійну роботу [1]. Проте, з плином часу, виникла потреба більш глибокого розуміння закономірностей ембріонального розвитку людини, генетичних механізмів, що ініціюють ті чи інші процеси розвитку [2-7]. Тому, колективом кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України було створено вибіркиму дисципліну «Актуальні питання медичної ембріології», яка дає можливість здобувачам вищої освіти отримати більш ґрунтовні знання щодо особливостей пренатального розвитку людини, визначати критичні періоди ембріогенезу, а також вони знайомляться з виникненням аномалій розвитку та способами їх запобігання [8-10].

Мета дослідження: поділитись досвідом кафедри гістології та ембріології ТНМУ

ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України щодо створення, впровадження у навчальний процес та викладання вибіркової дисципліни «Актуальні питання медичної ембріології» для здобувачів другого рівня вищої освіти освітньої програми «Лікувальна справа», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина».

Результати дослідження та їх обговорення. Вибіркова дисципліна «Актуальні питання медичної ембріології» створена і включена в освітньо-професійну програму «Лікувальна справа» для здобувачів другого (магістерського) рівня вищої освіти, які навчаються на 2 курсі, та забезпечує освоєння загальних та спеціальних компонентностей, необхідних здобувачам для вивчення клінічних дисциплін на старших курсах.

У структурі навчальної дисципліни «Актуальні питання медичної ембріології» є 12 тем, що відображають найбільш актуальні питання ембріології. Теми в структурі дисципліни викладені логічно і послідовно, формуючи системне розуміння процесів пренатального онтогенезу та доповнюючи знан-

ня, отримані при вивченні розділу «Ембріологія людини» нормативної дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія».

У першій темі навчальної дисципліни студенти вивчають основні методи ембріологічних досліджень, періодизацію пренатального розвитку людини, гаметогенез та його порушення, особливості фаз запліднення та поглиблюють знання про екстракорпоральне запліднення. А також вивчають особливості дроблення, імплантації, гастрюляції та нейруляції зародка, гістогенез зародкових листків, формування та функціональне значення позазародкових органів. Здобувачі вищої освіти ознайомлюються із можливими вродженими вадами та тератогенами, що спричиняють їх виникнення. У наступних темах вони більш детально вивчають джерела утворення, молекулярні механізми розвитку, подальшу диференціацію клітин, тканин та органів та формування цілісних систем організму. Зокрема, вивчаючи формування опорно-рухового апарату, студенти знайомляться з особливостями ембріонального та постнатального розвитку хрящових і кісткових тканин, факторами, що впливають на хондро- та остеогенез, видами остеогенезу, реконструкцією кісток під час росту, репараційним гістогенезом кісткової тканини. Особлива увага на практичному занятті приділяється джерелам розвитку різних видів м'язових тканин, а також можливим порушенням їх гістогенезу. При вивченні ембріональної закладки та розвитку компонентів опорно-рухового апарату звертається увага на послідовність формування черепа, кінцівок, хребта та м'язів.

Для глибшого розуміння особливостей утворення і розвитку голови і шиї, студенти вивчають розвиток горлового апарату, диференціацію горлових дуг, кишень, щілин, молекулярну регуляцію розвитку лица, розвиток язика, загрудниної залози, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зубів. Особлива увага звертається на формування обличчя, вторинного піднебіння та носової порожнини. Також студенти ознайомлюються із можливими порушеннями нормального розвитку лица, шиї та органів ротової порожнини.

При вивченні ембріогенезу органів серцево-судинної системи звертається увага на локалізацію і подальший розвиток кардіогенної ділянки та серцевої трубки, утворення серцевої петлі та її можливі порушення, формування серця, розвиток його провідної системи, утворення головних артеріальних стовбурів на основі зябрових артерій, перетворення жовткових і пупкових вен, розвиток венозного синуса, плацентарне коло кровообігу і зміни в судинній системі плода після народження. Студенти отримують базові уявлення про мож-

ливі порушення нормального розвитку серцево-судинної системи, їх причини та наслідки

Вивчення розвитку порожнин тіла та діафрагми передбачає формування знань щодо утворення внутрішньозародкової порожнини, розвиток інтраембріонального целому та серозних оболонок, утворення діафрагми та розділення ембріональної порожнини на грудну та черевну. Здобувачі вищої освіти ознайомлюються з можливими порушеннями нормального розвитку стінки тіла та діафрагми.

Вивчаючи наступну тему, студенти отримують знання про закономірності ембріонального розвитку ембріогенезу органів дихальної системи: розвиток повітроносних шляхів і респіраторних відділів: утворення гортані, трахеї, бронхів і легень, періодизацію та особливості дозрівання легень плода, дихальні рухи плода. Ознайомлюються з можливими порушеннями нормального розвитку дихальної системи.

При вивченні розвитку покриву тіла акцентується увага на ембріональних джерелах розвитку шкіри (епідермісу та дерми) та її похідних: волосся, нігтів, потових і сальних залоз. Студенти вивчають походження і розвиток епідермісу, дерми, волосся та молочних залоз. Здобувачі вищої освіти ознайомлюються також з можливими порушеннями нормального розвитку шкіри, волосся та молочних залоз.

Одна із тем вибіркової дисципліни присвячена основним закономірностям розвитку органів чуття. Вивчається розвиток органу зору, а саме утворення оболонок ока, диференціювання сітківки, кришталика, рогівки, та розвиток органу слуху і рівноваги: послідовність формування внутрішнього, середнього та зовнішнього вуха. На практичних заняттях обговорюються питання про можливі порушення нормального розвитку органів зору та слуху.

Окреме заняття передбачає вивчення основних закономірностей розвитку органів травної системи, зокрема утворення первинної кишки і ротової порожнини, формування органів травної трубки та травних залоз. На занятті детально розглядається процес утворення печінки та підшлункової залози, особливості їх кровопостачання та функціональне значення. Досліджуються можливі порушення нормального розвитку органів травної системи.

При вивченні теми, присвяченої розвитку органів сечової та статеві систем, акцентується увага на джерелах і послідовних етапах ембріогенезу органів сечостатевої системи, їх спільному походженню та особливостях подальшої диференціації в дефінітивні органи. Окремо розглядаються питання щодо формування остаточної нирки та се-

човивідних шляхів, індивергентної стадії розвитку органів статевої системи, а також спільні риси та відмінності ембріогенезу органів чоловічої та жіночої статевої систем.

На заключному занятті увага студентів зосереджується на основних закономірностях розвитку нервової системи як такої, що регулює роботу систем організму. Вивчення усіх тем вибіркової дисципліни сприяє створенню уявлення про розвиток цілісного організму, в якому усі органи та системи взаємопов'язані та в процесі розвитку чинять взаємозалежний вплив один на одного.

Вивчення даної дисципліни реалізується під час самостійної роботи та на практичних заняттях. Самостійна робота виконується здобувачем вищої освіти поза межами аудиторних занять і включає підготовку до практичного заняття, пошук та вивчення додаткової літератури, вирішення проблемних питань. Практичні заняття проводяться з викладачем в навчальних аудиторіях у відповідності до методичних вказівок.

На заняттях використовуються такі методи навчання: словесні, практичні, пояснювально-ілюстративні, індуктивний, дедуктивний, аналітичний, традуктивний, репродуктивний, проблемного викладу, евристичний, дослідницький. Для кращого засвоєння знань використовуються інтерактивні технології колективно-групового навчання, технології ситуативного моделювання, технології опрацювання дискусійних питань. Викладання вибіркової дисципліни адаптовані і до умов дистанційного навчання, при цьому використовуються сервіси MS Teams, Google Meet.

Отримуючи знання з вибіркової дисципліни, здобувачі вищої освіти набувають загальних та спеціальних компетентностей, які забезпечують реалізацію програмних результатів навчання у відповідності до Стандарту вищої освіти [11].

Для оцінки рівня засвоєння знань з дисципліни застосовуються поточний та підсумковий види контролю. Поточна успішність складається з успішності на практичних заняттях та індивідуальної роботи здобувача вищої освіти. Успішність оцінюється на кожному практичному занятті за 12-бальною шкалою, у відповідності до критеріїв оцінювання знань і вмінь здобувачів вищої освіти, висвітлених у робочій програмі. Викладачами кафедри розроблені завдання для індивідуальної роботи та критерії її оцінювання. Після завершення вивчення дисципліни, підраховується середній бал успішності, який конвертується у 200-бальну шкалу оцінювання. Підсумковий вид контролю проводиться у формі заліку. Оцінювання навчальних досягнень здобувача вищої освіти здійснюється за 200-бальною рейтинговою шкалою та за шкалою ECTS.

Висновок. Вибіркова дисципліна «Актуальні питання медичної ембріології» для здобувачів другого рівня вищої освіти, другого року навчання за освітньо-професійною програмою «Лікувальна справа», кваліфікації «Магістр медицини. Лікар», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 222 «Медицина» стає важливою складовою підготовки висококваліфікованих лікарів, які здатні застосовувати отримані знання в практичній діяльності.

Список використаної літератури

1. Освітньо-професійна програма «Лікувальна справа» другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю 222 «Медицина», галузі знань 22 «Охорона здоров'я», кваліфікація «Магістр медицини. Лікар» ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського [Електронний ресурс] / О. М. Олещук, П. Г. Лихацький, Л. Я. Федонюк [та ін.]. – Режим доступу: https://drive.google.com/file/d/1PhBmNyTE3YwRcm8YZUQuorHhIdLCo2H_/view.
2. Романів ОП, Надь БА Перинатальний період як особливий етап становлення особливостей психічного здоров'я особистості. Україна. Здоров'я нації. 2017; 3(44):212-5.
3. Атаманчук ОВ Особливості викладання вибірових дисциплін кафедрою гістології, цитології та ембріології ІФНМУ. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(1):146-50. doi: 10.31718/2077-1096.22.1.146.
4. Сілкіна ЮВ, Чайковський ЮБ, Шепітько ВІ Проблеми викладання ембріології у медичних вищих навчальних закладах. Світ медицини та біології. 2011;3:160-2.
5. Степаненко ОЮ, Губенко ІА, Новікова КА Досвід викладання гістології, цитології та ембріології у дистанційному форматі. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми вищої медичної освіти і науки». 2021 Квіт 8; Харків, 2021. С. 180-1.
6. Шутурма ОЯ, Крамар СБ, Небесна ЗМ, Гетманюк ІБ Переваги і недоліки дистанційного навчання в цілому та при вивченні дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія». Медична освіта. 2020;4:16-9. doi 10.11603/me.2414-5998.2020.4.11508.

7. Langman's Medical Embryology. Baltimore. Wilkins Co. [14th edition]. 2019. 456 p.
8. Distance learning solutions. (2020) UNESCO. – URL: <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse/solutions>.
9. Aversi-Ferreira TA, Aversi-Ferreira RAGMF, Nascimento GNL, Nyamdavaa N, Araujo M. Teaching embryology using models construction in practical classes. *Int. J. Morphol.* 2012;30(1):188-95. doi: 10.4067/S0717-95022012000100034.
10. Khazaei M, Khazaei MR, Mohseni GhR, Ansarian A. The effect of student working group establishment on teaching general embryology course to medical students. *Educ Res Med Sci.* 2012;1(2):58-62.
11. Стандарт вищої освіти другого (магістерського) рівня, галузь знань 22 Охорона здоров'я, спеціальність 222 Медицина. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://mon.gov.ua/storage/app/media/vishcha-osvita/zatverdzeni%20standarty/2021/11/09/222-Medytsyna.mahistr.09.11.pdf>.

References

1. Osvitno-profesiina prohrama «Likuvalna sprava» druho (mahisterskoho) rivnia vyshchoi osvity za spetsialnistiu 222 «Medytsyna», haluzi znan 22 «Okhorona zdorovia», kvalifikatsiia «Mahistr medytsyny. Likar» TNMU im. I. Ya. Horbachevskoho [Elektronnyi resurs] / O. M. Oleshchuk, P. H. Lykhatskyi, L. Ia. Fedoniuk [ta in.]. – Rezhym dostupu: https://drive.google.com/file/d/1PhBmNyTE3YwRcm8YZUQuorHhldLCo2H_/view. [in Ukrainian].
2. Romaniv OP, Nad BIa Perynatalnyi period yak osoblyvyi etap stanovlennia osoblyvostei psykhychnoho zdorovia osobystosti. *Ukraina. Zdorovia natsii.* 2017; 3(44):212-5. [in Ukrainian].
3. Atamanchuk OV. Osoblyvosti vykladannia vybirkovykh dystsyplin kafedroi histolohii, tsytolohii ta embriolohii IFNMU. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii.* 2022;22(1):146-50. doi: 10.31718/2077-1096.22.1.146. [in Ukrainian].
4. Silkina YuV, Chaikovskiy YuB, Shepitko VI Problemy vykladannia embriolohii u medychnykh vyshchykh navchalnykh zakladakh. *Svit medytsyny ta biolohii.* 2011;3:160-2. [in Ukrainian].
5. Stepanenko OIu, Hubenko IA, Novikova KA. Dosvid vykladannia histolohii, tsytolohii ta embriolohii u dystantsiinomu formati. *Vseukrainska naukovo-praktychna konferentsiia z mizhnarodnoiu uchastiu «Aktualni problemy vyshchoi medychnoi osvity i nauky».* 2021 Kvit 8; Kharkiv, 2021. S. 180-1. [in Ukrainian].
6. Shuturma OIa, Kramar SB, Nebesna ZM, Hetmaniuk IB. Perevahy i nedoliky dystantsiinoho navchannia v tsilomu ta pry vyvchenni dystsypliny «Histolohiia, tsytolohiia ta embriolohiia». *Medychna osvita.* 2020;4:16-19. doi 10.11603/me.2414-5998.2020.4.11508.
7. Langman's Medical Embryology. Baltimore. Wilkins Co. [14th edition]. 2019. 456 p.
8. Distance learning solutions. (2020) UNESCO. – URL: <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse/solutions>.
9. Aversi-Ferreira TA, Aversi-Ferreira RAGMF, Nascimento GNL, Nyamdavaa N, Araujo M. Teaching embryology using models construction in practical classes. *Int. J. Morphol.* 2012;30(1):188-195. doi: 10.4067/S0717-95022012000100034.
10. Khazaei M, Khazaei MR, Mohseni GhR, Ansarian A. The effect of student working group establishment on teaching general embryology course to medical students. *Educ Res Med Sci.* 2012;1(2):58-62.
11. Standart vyshchoi osvity druho (mahisterskoho) rivnia, haluzi znan 22 Okhorona zdorovia, spetsialnist 222 Medytsyna. [Elektronnyi resurs]. Rezhym dostupu: <https://mon.gov.ua/storage/app/media/vishcha-osvita/zatverdzeni%20standarty/2021/11/09/222-Medytsyna.mahistr.09.11.pdf>. [in Ukrainian].

THE EXPERIENCE OF CREATING AND TEACHING THE ELECTIVE COURSE «CURRENT ISSUES OF MEDICAL EMBRYOLOGY» FOR THE TRAINING OF SECOND-LEVEL HIGHER EDUCATION APPLICANTS WITH THE SPECIALTY 222 «MEDICINE» AT TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I. YA. HORBACHEVSKIY

Abstract. The article presents the experience of creation and introduction into the educational process the selective discipline «Current issues of medical embryology», which is taught at the Department of Histology and Embryology of TNMU named after I. Gorbachevskii. The selective discipline is designed for applicants

of the second level of higher education, qualification «Doctor», field of knowledge 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». The working program and syllabus of this discipline are developed in accordance with the standards of higher education and the working curriculum of the training of masters of medicine in the second year of study. The structure of the discipline includes 3 credits (90 hours): 20 hours of practical classes and 70 hours of independent work. Type of control – credit.

The teaching of the elective discipline «Current issues of medical embryology» is aimed at forming higher education students' systemic knowledge and understanding of the conceptual foundations and principles of human embryogenesis, which can be used for diagnosis, treatment and prevention of developmental defects, which remain the main cause of child mortality and disability.

Key words: elective course; medical embryology; higher education student.

Відомості про авторів:

Небесна Зоя Михайлівна – доктор біологічних наук, професор, завідувачка кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Гетманюк Ірина Богданівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Андрієшин Олександра Прокопівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Грималюк Олег Ігорович – кандидат біологічних наук, доцент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Nebesna Zoia M. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Histology and Embryology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Hetmaniuk Iryna B. – PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Andriyishyn Olexandra P. – PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Hrymalyuk Oleh I. – PhD, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 18.09.2023 р.

Рецензент – проф. О. В. Цигикало (Чернівці) Для нотаток

УДК 612.83:612.662.9:618.173-073.7/-076-085:615.2.1-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.38

О. Г. Родинський, О. І. Селезньова

Кафедра фізіології (зав. – проф. О. Г. Родинський) Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро

МОДИФІКАЦІЯ НЕЙРОННИХ ВЗАЄМОДІЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕДІАТОРНИХ СИСТЕМ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Резюме. В огляді розглянуто особливості медіаторних систем, за умов метаболічного синдрому. Описані процеси окислювального стресу, що виникає у жировій тканині і може бути зумовлений не тільки підвищенням продукції активних форм кисню, а й зниженням антиоксидантного захисту адипоцитів. Показані особливості ефектів антиоксидантних ферментів, що створює передумови для подальшого вивчення їхньої активності в різних тканинах на тлі порушень обміну речовин, характерних для метаболічного синдрому. Подані переконливі свідчення того, що ключову роль серед молекулярних причин метаболічного синдрому відіграють функціональні зміни експресії, активності та регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази. Розуміння молекулярних основ функціонування значущих компонентів циклу NO, закономірності їх змін, взаємозв'язку цього циклу з окислювальним та нітрозуючим стресом дозволять у майбутньому розробити методи більш ефективної діагностики, лікування та профілактики метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, спинний мозок, нейрон, нейромедіатори.

Патогенез метаболічного синдрому (МС) є складною системою взаємодіючих факторів, що характеризують порушення обмінних процесів та внутрішньоклітинного гомеостазу на тлі зниженої чутливості тканин до інсуліну [1-5]. Вісцеральне ожиріння як один з компонентів МС є тригером для виникнення численних системних метаболічних порушень, що опосередковують нейроімунно-ендокринну дисфункцію на системний рівень [6-8].

Сучасні дослідження показують, що гіпертрофія адипоцитів тісно пов'язана з розвитком резистентності до інсуліну, хронічним запаленням та окислювальним стресом [8, 9]. Відмінною ознакою дисфункції адипоцитів є нездатність клітин накопичувати надлишок нутрієнтів у вигляді внутрішньоклітинних ліпідів, що призводить до підвищення концентрації триацилгліцеролів та вільних жирних кислот у крові та супроводжується ек-

топічним накопиченням жирів, зокрема, у печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі та міокарді.

На цьому тлі в організмі реалізуються системні ліпотоксичні ефекти, а жирова тканина набуває прозапальний функціональний статус внаслідок порушення процесів регуляції секреції адипокінів (гормонів лептину, адипонектину, резистину тощо) та адипоцитокінів (IL-6, IL-8, TNF α , хемокіну CCL2, IL-10) [2, 10]. Так, при ожирінні рівень лептину, який продукується майже виключно адипоцитами, значно підвищується [6], що може провокувати виникнення окислювального стресу через стимуляцію окислення жирних кислот у мітохондріях [8], активацію НАДФН-оксидази (NOX) та індукцію синтезу перекису водню (H₂O₂) і гідроксильних радикалів [11], а також стимулювати активацію моноцитів та макрофагів у жировій тканині [6].

Підвищення продукції активних форм кисню (АФК) у жировій тканині є однією з характеристик порушення функції адипоцитів при їх гіпертрофії, що сприяє порушенню окислювально-відновного балансу і є одним з факторів формування інсуліно-резистентності [5, 12]. Водночас показано, що значне зростання інтенсивності напрацювання АФК в адипоцитах шурів, які перебували на дієті з високим вмістом цукрози більше 15 тижнів, було тісно пов'язане з розвитком гіперглікемії [6].

Показово, що адипоцити, ймовірно, адаптуються до динамічних змін рівнів АФК і використовують їх як вторинних месенджерів. Виявлено, що H_2O_2 імітує дію інсуліну: вплив H_2O_2 на адипоцити призводив до швидкої транслокації переносників глюкози та збільшення її поглинання, посилення синтезу ліпідів [12]. Однак надлишок АФК провокує окисне ушкодження молекулярних компонентів клітин, що спричиняє перекисне окислення ліпідів та/або карбонілювання білків [13, 14]. Окислювальна модифікація білків відбувається переважно шляхом прямого окислення амінокислот проліну, треоніну, лізину та аргініну. Результати досліджень свідчать про те, що окислювальний стрес призводить до інтенсивного окислення та карбонілювання численних білків, що опосередковують дисфункцію жирової тканини, включаючи FABP4 або GLUT4, що, ймовірно, спричиняє втрату їх функціональної активності [13].

Окислювальний стрес, що виникає у жировій тканині, може бути обумовлений не тільки підвищенням продукції АФК, а й зниженням антиоксидантного захисту адипоцитів. Так, у шурів, які отримували високовуглеводний корм, було зафіксовано зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, починаючи з 3-го тижня експерименту [6]. У клінічних випробуваннях було встановлено, що експресія глутатіонпероксидази в жировій тканині пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу була значно нижчою порівняно зі здоровими добровольцями [15]. Зазначається, що в жировій тканині мишей, що знаходилися на високожировій та високовуглеводній дієті, концентрація ферменту глутатіон-S-трансферази, що бере участь у метаболізмі прооксидантного альдегіду 4-HNE, була знижена приблизно в 3-4 рази внаслідок карбонілювання [14].

Поряд з антиоксидантними ферментами важливу участь у нейтралізації ендогенних АФК виконує трипептид L- γ -глутаміл-L-цистеїніл-гліцин – глутатіон (glutathione, GSH) [11, 19].

Антиоксидантна функція GSH здебільшого реалізується за рахунок реакцій, що каталізує глутатіонпероксидаза, яка відновлює H_2O_2 і гідроперекиси ліпідів у міру того, як GSH окислюється до дисульфіду глутатіону (glutathione disulfide, GSSG). При цьому останній, у свою чергу, відновлюється назад до GSH глутатіонредуктазою за рахунок НАДФН. Отже, важливим показником внутрішньоклітинного редокс-балансу є відношення GSH до GSSG. При окисному стресі порушується здатність клітин відновлювати GSSG до GSH, що призводить до накопичення GSSG та виснаження запасів GSH [16].

Подібна зміна редокс-балансу при МС може свідчити про дисфункцію і недостатність нейтралізуючої дії системи глутатіону при надлишку АФК, що утворюється. Однак, незважаючи на те, що більшість експериментальних даних вказує на пригнічення активності глутатіон-залежної антиоксидантної ферментативної системи, існують відомості, що зниження функції глутатіонпероксидази та підвищення експресії гамма-глутамілцистеїн-синтетази призводили до надмірного накопичення GSH в ізольованих 3T3-L1 адипоцитах [17], а у трансгенних мишей з гіперекспресією глутатіонпероксидази відзначалося зниження чутливості адипоцитів до інсуліну [18].

Неоднозначність описаних у науковій літературі ефектів антиоксидантних ферментів створює передумови для подальшого вивчення їхньої активності в різних тканинах на тлі порушень обміну речовин, характерних для метаболічного синдрому.

Поширеність МС та супутніх йому захворювань змушує більш уважно вивчати молекулярні механізми, які залучені до етіології та патогенезу метаболічного синдрому. Останнім часом отримано переконливі свідчення того, що ключову роль серед молекулярних причин МС відіграють функціональні зміни експресії, активності та регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази (nNOS), що каталізує утворення найважливішого вторинного посередника – оксиду азоту (NO) та залежних від неї NO/цГМФ-сигнальних шляхів у мозку, міокарді та скелетних м'язах [19-21].

У мозку nNOS є переважаючою ізоформою NO-синтаз – її наявність показана у префронтальній корі, гіпокампі, гіпоталамусі та низці інших областей [22, 23]. Вона інтенсивно експресується в нейронах і, меншою мірою, в астроцитах та нейрональних стовбурових клітинах. У нейронах nNOS локалізується переважно на постсинап-

тичній мембрані та асоційована з глутаматними рецепторами N-метил-D-аспартатного типу (NMDAR) та білками, що забезпечують фіксацію рецепторів у синапсі, у тому числі з білком PSD95 [22]. У фізіологічних умовах помірна стимуляція NMDAR глутаматом забезпечує приплив іонів кальцію та зв'язування їх із CaM, що призводить до стабілізації комплексу NMDAR/PSD95/nNOS, активації ферменту та утворенню NO [24, 25]. Разом з тим, NO здатний за принципом зворотного зв'язку регулювати функції nNOS шляхом посттрансляційної модифікації ферменту, зокрема, оборотного S-нітрозилування (приєднання NO до тіолової групи цистеїну в молекулі білка або модифікація тирозину, що викликає утворення 3-нітротирозину).

У фізіологічних умовах синтезуються невисокі, ефективно контрольовані кількості NO, які, взаємодіючи з розчинною формою гуанілатциклази (sGC), призводять до посилення синтезу вторинного посередника цГМФ, що регулює активність великої кількості ферментів, іонних каналів та транскрипційних факторів. Цей процес запускає сигнальні каскади, що забезпечують нормальну синаптичну пластичність, диференціювання та виживання нейронів [25, 26]. Однак продукування недостатньої або, навпаки, надлишкової кількості NO може призводити до патологічних змін, у тому числі до когнітивного дефіциту та порушення функцій серцево-судинної системи.

Існують незаперечні докази, що порушення сигнального шляху L-аргінін-nNOS-NO можуть бути асоційовані з метаболічним синдромом [26]. При MC відбувається тривала, надмірна активація NMDAR, що призводить до гіперстимуляції nNOS та підвищеної продукції NO і, в результаті, до прогресування як MC, так і нейродегенеративних змін у мозку. Гіперпродукція NO викликає інтенсивне нітрозування та нітрозилування білків, що стає причиною нітрозуючого та окисного стресу. Разом із надмірним утворенням пероксинітрит-іонів порушується метаболізм нейронів, посилюється нейротоксичність, активується апоптоз та нейропатичні болі [24, 25], які є одним із важких ускладнень при метаболічному синдромі. Усі три ізоформи NO-синтаз та їх кінцевий продукт NO здатні її модулювати. Найбільшою мірою важлива гіперактивація NMDAR, яка індукує надмірну активацію nNOS, що дозволяє вважати цей фермент вирішальним фактором, котрий визначає розвиток гіперчутливості до болю [23]. Поряд із цим, надлишок NO в результаті реакції з супероксидним аніон-

радикалом (O_2^-) утворює високореактивний та цитотоксичний окислювач – пероксинітрит ($ONOO^-$), який посилює перекисне окиснення ліпідів [24, 27]. Внаслідок цих подій порушується нейротрансмісія через мітохондріальну дисфункцію та синаптичне ушкодження [24].

Варто зазначити, що дані про зміни активності nNOS у мозку при MC і старінні натеper нечисленні та неоднозначні. Одні автори вказують на значне збільшення активності ферменту [28], інші – зниження його активності та експресії [29]. Як зазначалося вище, глутамат у мозку активує NMDAR, викликаючи приплив Ca^{2+} у клітину, стимулюючи nNOS та підвищуючи рівень NO. Водночас однією з причин розвитку деменції є агрегація β -амілоїдних пептидів, які перешкоджають CaM-залежному синтезу NO за участю nNOS. Таким чином, ослаблення стимуляції nNOS, опосередковане β -амілоїдними пептидами, може бути однією з причин амілоїд-індукованого когнітивного дефіциту та зменшення синаптичної пластичності в гіпокампі [30, 31]. Оскільки компенсаторно при зниженні активності може зростати експресія гена nNOS, низка протиріч, пов'язаних з різноспрямованими змінами активності та експресії ферменту, може обумовлюватися подібними інгібуючими впливами β -амілоїдних пептидів та інших факторів, вміст та активність яких підвищуються при метаболічному синдромі та старінні [28, 30, 31].

Одним з найбільших органів в організмі людини і найбільш важливою тканиною, яка бере участь у підтримці гомеостазу глюкози, є скелетні м'язи [32-34]. У скелетних м'язах ссавців виявляється найбільше зміст nNOS та експресуються дві її ізоформи – μ і β , причому найбільш активною з них є ізоформа μ [32-35].

У людини nNOS у різних типах м'язових волокон експресується подібним чином. Показано, що nNOS пов'язана переважно з сарколемою та саркоплазматичним ретикуломом. Взаємодії, відповідальні за локалізацію nNOS у сарколемі, а також визначаючі експресію та активність ферменту, дуже важливі для функціонування скелетних м'язів. Локалізація nNOS у сарколемі з внутрішньої сторони мембрани обумовлена її взаємодією з сарколемальним дистрофіновим комплексом (дистрофін-глікопротеїновий комплекс, ДГК). З молекулою nNOS взаємодіють спектринові повтори 16 та 17 дистрофіну, що утримує фермент поблизу мембрани. Поряд з цим, з nNOS пов'язана молекула $\alpha 1$ -синтрофіну, що знаходиться в комплексі з α -дистробревіном (рисунок) [35-37].

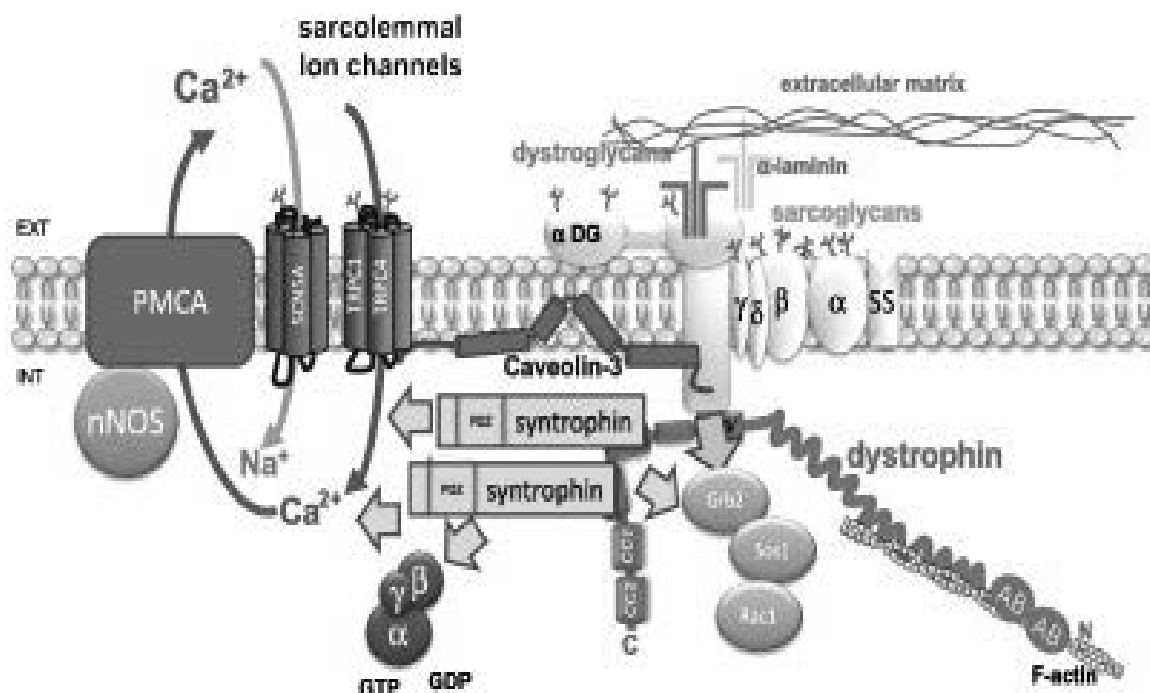


Рисунок. Комплекс дистрофіну з nNOS-μ у скелетних м'язях (за В. Constantin, 2014 [35])

Висновок. Розуміння молекулярних основ функціонування значущих компонентів циклу NO, закономірності їх змін, взаємозв'язку цього циклу з окислювальним та нітрозуючим стресом дозво-

лять у майбутньому розробити методи більш ефективної діагностики, лікування та профілактики метаболічного синдрому.

References

1. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):3990-4000. doi: 10.1172/JCI129187.
2. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 2013;2013:393192. doi: 10.1155/2013/393192.
3. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016 Mar 1;148:183-93. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
4. Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Jun 26;2021:9987352. doi: 10.1155/2021/9987352.
5. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, et al. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel).* 2020 Mar 12;9(3):236. doi: 10.3390/antiox9030236.
6. D'Alessandro ME, Selenscig D, Illesca P, Chicco A, Lombardo YB. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct.* 2015;6(4):1299-309.
7. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Boshchenko AA, Popov SV, Ivanov VV, Oeltgen PR. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J Clin Transl Endocrinol.* 2018;15:1-5.
8. Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front Physiol.* 2020;10:1638.
9. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, et al. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Sci Rep.* 2019;9(1):20026.
10. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism.* 2019 Mar;92:51-60. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.009.

11. Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A Brief Overview of Oxidative Stress in Adipose Tissue with a Therapeutic Approach to Taking Antioxidant Supplements. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):594.
12. Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol Chem*. 2016;397(8):709-24.
13. Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, et al. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med*. 2015;7(304):304re7.
14. Navarro-Ruiz MC, Soler-Vázquez MC, Díaz-Ruiz A, Peinado JR, Nieto Calonge A, Sánchez-Ceinos J, et al. Influence of Protein Carbonylation on Human Adipose Tissue Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. *Biomedicines*. 2022;10(12):3032.
15. Langhardt J, Flehmig G, Klötting N, Lehmann S, Ebert T, Kern M, et al. Effects of Weight Loss on Glutathione Peroxidase 3 Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in Human Obesity. *Obes Facts*. 2018;11(6):475-90.
16. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(5):3143-53.
17. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, Komuro R, Shimomura I. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(6): E1326-34.
18. Picklo MJ, Long EK, Vomhof-DeKrey EE. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutr Rev*. 2015;73(12):858-68.
19. Raij L. Nitric oxide in the pathogenesis of cardiac disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006 Dec;8(12 Suppl 4):30-9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.06025.x.
20. Kuznyetsova LA. Metabolichnyy syndrom: vplyv adypokinin na L-arhinin-NO-syntaza-NO syhnal'nyy shlyakh. *Acta Biomed. SCI*. 2021;6(2):22-40.
21. Litvinova L, Atochin DN, Fattakhov N, Vasilenko M, Zatolokin P, Kirienkova E. Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2015;6:20.
22. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009;20(4):223-30.
23. Ahlawat A, Rana A, Goyal N, Sharma S. Potential role of nitric oxide synthase isoforms in pathophysiology of neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2014;22(5):269-78.
24. Maccallini C, Amoroso R. Targeting neuronal nitric oxide synthase as a valuable strategy for the therapy of neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2016;11(11):1731-4.
25. Cossenza M, Socodato R, Portugal CC, Domith IC, Gladulich LF, Encarnação TG, et al. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects. *Vitam Horm*. 2014;96:79-125.
26. Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide*. 2020;102:52-73.
27. Heinrich TA, da Silva RS, Miranda KM, Switzer CH, Wink DA, Fukuto JM. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *Br J Pharmacol*. 2013;169(7):1417-29.
28. Jung J, Na C, Huh Y. Alterations in nitric oxide synthase in the aged CNS. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:718976.
29. Colas D, Gharib A, Bezin L, Morales A, Guidon G, Cespuglio R, Sarda N. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neurosci*. 2006;7:81.
30. Zhao D, Watson JB, Xie CW. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J Neurophysiol*. 2004;92(5):2853-8.
31. Ghosh A, Giese KP. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2015;8(1):78.
32. Hirai DM, Copp SW, Ferguson SK, Holdsworth CT, Hageman KS, Poole DC, Musch TI. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure. *Nitric Oxide*. 2018;74:1-9.
33. Hinchee-Rodriguez K, Garg N, Venkatakrishnan P, Roman MG, Adamo ML, Masters BS, Roman LJ. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;435(3):501-5.

34. Eghbalzadeh K, Brixius K, Bloch W, Brinkmann C. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in «diabetes»—what about the relevance of exercise training interventions? *Nitric Oxide*. 2014;37:28-40.
35. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(2):635-42.
36. Balke JE, Zhang L, Percival JM. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*. 2019;82:35-47.
37. Lai Y, Zhao J, Yue Y, Duan D. $\alpha 2$ and $\alpha 3$ helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the $\alpha 1$ helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(2):525-30.

MODIFICATION OF NEURAL INTERACTIONS AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MEDIATOR SYSTEMS UNDER CONDITIONS OF METABOLIC SYNDROME

Abstract. The review examines the peculiarities of mediator systems under the conditions of metabolic syndrome. The processes of oxidative stress that occur in adipose tissue are described and can be caused not only by an increase in ROS production, but also by a decrease in the antioxidant protection of adipocytes. Features of the effects of antioxidant enzymes are shown, which creates prerequisites for further study of their activity in various tissues against the background of metabolic disorders characteristic of metabolic syndrome. Convincing evidence is provided that functional changes in the expression, activity, and regulatory properties of neuronal NO synthase play a key role among the molecular causes of MS. Understanding the molecular basis of the functioning of the significant components of the NO cycle, the patterns of their changes, the relationship between this cycle and oxidative and nitrosative stress will allow in the future to develop methods of more effective diagnosis, treatment and prevention of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, spinal cord, neuron, neurotransmitters.

Відомості про авторів:

Родинський Олександр Георгійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро;

Селезньова Ольга Іванівна – аспірант кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Information about the authors:

Rodynskyi Oleksandr G. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology of Dnipro State Medical University, Dnipro;

Seleznyova Olga I. – Graduate Student of the Department of Physiology of Dnipro State Medical University, Dnipro.

Надійшла 22.08.2023 р.

Рецензент – проф. С. С. Ткачук (Чернівці)

УДК 616.6-001.17:611.813.14-091.8]-085.361-092.9
DOI: 10.24061/1727-0847.22.3.2023.39

Є. Р. Луців, Н. В. Огінська

Кафедра гістології та ембріології (зав. – проф. З. М. Небесна) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЛЕГЕНЬ: ХАРАКТЕРИСТИКА, ПРИЧИНИ, ЗАКОНОМІРНОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ

Резюме. Рак легень є медичною проблемою світового рівня, саме тому чи не щодня проводяться нові дослідження з метою поглиблення знань про гістологічні особливості та розробки найменш шкідливої, але водночас ефективної терапії при різних типах даної онкології. У статті зібрано дані з різних досліджень, що стосуються раку легень, з акцентом на інформацію, надану за останнє десятиліття. Висвітлено характеристику типів раку легень на клітинному рівні, методи діагностики, а також особливості таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень (НДКРЛ). Достатньо уваги приділено причинам виникнення легеневого канцерогенезу (вплив куріння, радіації, схильність до раку після туберкульозу, генетичні чинники тощо) та процесам, які відбуваються при впливі на організм даних шкідливих факторів. Описано механізми виникнення пухлини, особливості мутацій, основні етапи та закономірності метастазування при раку легень.

Ключові слова: легені, канцерогенез, дихальна система, хіміотерапія.

Рак легень довгий час залишається важливою медико-соціальною проблемою, оскільки за рівнем смертності цей канцерогенез посідає провідне місце внаслідок постійного приросту кількості хворих. За статистикою, у XX та XXI столітті рак легень є найпоширенішою злоякісною пухлиною. Щорічно від цього захворювання помирають 1,6 млн. людей, що з упевненістю можна назвати глобальною проблемою сфери охорони здоров'я. За даними наданими GLOBOCAN у 2020 році у світі було зафіксовано 2,2 мільйона нових випадків канцерогенезу легень та зареєстровано 1,8 мільйона випадків смертей від цієї патології [1]. Отже, такий діагноз встановлено кожному десятому онкохворому, а помирає кожен п'ятий. Рак легень є другою за чисельністю причиною смерті людини (перша – серцево-судинні захворювання). У 2014 році в Україні зафіксовано 10518 смертей від раку легень різних типів.

Дослідження схильності за статтю до даного канцерогенезу показали, що чоловіки хворіють набагато частіше, аніж жінки. Приблизне числове співвідношення – це 5:1 [2]. Легенева карцинома займає третє місце серед злоякісних новоутворень у жінок, поступаючись лише раку кишечника та молочної залози, та перше місце у чоловіків. За результатами дослідження онкохворих, від раку легень помирає кожен третій чоловік і кожна шоста жінка [3]. Ця тенденція частково пояснюєть-

ся більшою кількістю чоловіків, які палять, переважанням чоловіків на важких та шкідливих підприємствах, а також певними фізіологічними відмінностями.

Найвища захворюваність та смертність характерні для економічно розвинених країн, а також країн, які стрімко розвиваються. Найбільш схильний до канцерогенезу легень контингент населення – це люди віком від 40 до 60 років. Наприклад, у Європі це пояснюється високою питомою вагою населення старше 65 років (14 %), у той час як в Африці дана вікова група становить в середньому 3 % від загальної кількості населення [4].

Мета дослідження: провести огляд літератури найвагоміших досліджень у напрямку вивчення канцерогенезу легень, визначити причини виникнення, характеристики типів, механізми та мутації, які виникають при ураженні, молекулярні взаємодії та сучасні альтернативи лікування раку легень. Аналіз даних з метою полегшення майбутніх досліджень.

Основна частина. Типи раку легень та їх характеристика. Методи діагностики. Пухлиноутворення легень є багатоетапним процесом, у якому відбулася низка генетичних змін, включаючи зміни онкогенів і генів-супресорів пухлин. Цитогенетичні порушення при раку легень дуже складні та деколи непербачувані, але було виявлено ряд рецидивуючих цитогенетичних за-

кономірностей. Багато з цих змін є загальними для усіх основних гістологічних груп раку легень, тоді як певні хромосомні аномалії корелюють зі стадією або ступенем пухлини. Окрім того, постійно виявлялися кілька молекулярних змін. Деякі з них поширені в різних гістологічних підтипах раку легень, і вони, очевидно, відіграють важливу роль у патогенезі. Чітке розуміння генетичних змін, що лежать в основі пухлиноутворення, забезпечить нові перспективи для ранньої діагностики та скринінгу осіб із високим ризиком.

Гістологія пухлини є важливим прогностичним чинником клінічного перебігу раку легень. Відбір зразків тканини для огляду патологоанатомом є найнадійнішим методом гістологічної класифікації, однак останні досягнення в аналізі медичних зображень показують доцільність радіологічних даних для подальшого опису характеристик захворювання та для стратифікації ризику. Правильне визначення типу та підтипу раку легень є запорукою доцільного та ефективного лікування, оскільки кожен підтип канцерогену вимагає конкретної терапевтичної взаємодії. Загалом існує три основних типи раку легень: недрібноклітинний рак, дрібноклітинний рак і карцином. Недрібноклітинний у свою чергу класифікується на аденокарциному легень, плоскоклітинний рак легень, а також великоклітинний рак легень. Нижче буде висвітлено особливості кожного типу даної онкології.

Як було сказано раніше, щороку реєструється щонайменше 2 мільйони випадків раку легень, з них 80-85 % випадків припадають на недрібноклітинний рак легень (далі НДКРЛ). Куріння тютюну залишається основним фактором ризику розвитку цього захворювання, але вплив радону та забруднення повітря також відіграють визначну роль. Більшості пацієнтів діагностують пізню стадію захворювання через неадекватні програми скринінгу та пізню появу клінічних симптомів, тому, пацієнти з цим типом раку мають дуже поганий прогноз. Для діагностики застосовується кілька підходів, а саме рентген, КТ, ПЕТ, а також гістологічне дослідження біопсії пухлини. Більшість пухлин НДКРЛ неоперабельні, саме тому діагностичним матеріалом доцільніше вважати невеликі біопсії або цитологічні зразки. Поєднання гетерогенності пухлини, поганої диференціації та мізерного діагностичного матеріалу призводить до патологічної невизначеності та, на жаль, часто до неправильного визначення підтипу та невідповідного лікування.

Термін НДКРЛ, як правило, застосовується до «різних типів бронхогенних карцином (тих, що виникають із слизової оболонки бронхів), які вклю-

чають аденокарциному, плоскоклітинну карциному та великоклітинну недиференційовану карциному». Плоскоклітинний рак зазвичай виникає із бронхів або більших бронхоол. Хоча в нормальному респіраторному епітелії немає плоских клітин, можна припустити, що цей підтип виникає із стовбурових клітин центрального відділу (вважається, що це базальні клітини), які зазнали перетворення на метапластичні попередники плоских клітин. Аденокарциноми можуть виникати з будь-якого відділу дихальної системи, хоча більшість є периферичними пухлинами, що виникають із загальної стовбурової клітини респіраторних бронхіол і альвеол [5]. Виявлена висока ефективність поєднання використання комплексу цитоморфологічних, імуноцитохімічних та цитогенетичних методів для уточнення природи неопластичних клітин і проведення диференційної діагностики метастазів аденокарцином [6], тому найближчим часом прогнозується розробка ефективного лікування даного підтипу. Недиференційований рак легень, є по суті сукупністю клітин, які підпадають під характеристику, як плоскоклітинного раку, так і клітин аденокарциноми, але не мають чіткої схеми лікування і вимагають повторного дообстеження.

Дрібноклітинний рак легень (ДКРЛ) є агресивним захворюванням, на яке припадає приблизно 14 % усіх випадків раку легень. За 5 років виживає лише <7 % пацієнтів, більшість пацієнтів виживають лише 1 рік або менше після встановлення діагнозу. Агресивність захворювання пов'язана з хромотрипсисом, мутаціями генів відновлення ДНК, втратою гомеобоксу/CD44 та посиленням експресії протоонкогенного гена [7] і в DLL3 гені (розташ. на короткому плечі 19-ї зромосоми). На відміну від НДКРЛ, у лікуванні якого було досягнуто значного прогресу за допомогою «таргетної» терапії, досі не існує затверджених препаратів для ДКРЛ, хоча вже проводилися клінічні дослідження з використанням спеціальної таргетної анти-DLL3 терапії ровалпітузумабом, проте отримані результати потребують подальшого удосконалення схем терапії, бо незважаючи на доволі непогані результати в першій фазі клінічних досліджень, препарат показав суперечливі результати на подальших етапах [8]. Усі можливі методи хіміотерапії дрібноклітинного раку легень не виявляють ефективності, бо пухлина розвиває резистентність до них за дуже короткий термін.

Значні перешкоди прогресуванню лікуванню ДКРЛ включають:

- 1) відсутність методів раннього виявлення;
- 2) обмеження пухлинної тканини для трансляційного дослідження (наприклад, молекулярно-

го профілювання ДНК, РНК та/або білкових змін) через невеликі діагностичні біопсії та рідкісне використання хірургічної резекції при стандартному лікуванні;

3) швидке прогресування захворювання з поганим розумінням механізмів, що сприяє терапевтичній резистентності [9].

Карциноїди та великоклітинні нейроендокринні карциноми є рідкісними нейроендокринними пухлинами легень. Нещодавні геномні дослідження показали, що карциноїди в основному мають низький мутаційний фактор і мало періодично мутованих генів. Більшість зареєстрованих мутацій відбуваються в генах ремоделювання хроматину (наприклад, ген меніну 1 [MEN1]), і деякі з них впливають на гени фосфоінозитид-3-кінази [10]. Цікавим фактом є те, що на карциноїд легень частіше захворювають некурці (приблизно 82 % пацієнтів ніколи не палили), але механізм такого виникнення наразі недостатньо вивчений.

У карциноїдів легень виділяють типову та атипову форму. Ці форми мають дуже відмінні молекулярні характеристики, і широко визнано, що це різні захворювання, а не просто новоутворення із спільним патогенезом: як типові, так і атипові легеневі карциноїди демонструють низький рівень мутацій і часті зміни хроматину – ремоделювання генів з дуже рідкісними мутаціями в генах TP53 і RB1 [11, 12]. Ці останні два гени, навпаки, повсюдно деактивовані, на відміну від дрібноклітинного та дрібноклітинного раку. Розрізнення між типовим і атиповим карциноїдом наразі базується на морфологічних характеристиках, некрозі та кількості мітозу (>10 на 2 мм^2 для типового). Є дані, що типовий карциноїд є агресивнішим, аніж атиповий за рахунок хаотичного метастазування. Типовий карциноїд активніше взаємодіє з епідермальним фактором росту, тому вважається, що розвивається швидше за атиповий, натомість атиповий можна вважати пасивним.

Сучасна патоморфологічна діагностика легеневої онкології неможлива без визначення молекулярних особливостей кожного типу, адже це важливий фактор як в постановці чіткого гістологічного діагнозу так і в подальшому лікуванні за допомогою спеціальної таргетної хіміотерапії. До найпоширеніших сучасних методів молекулярно-біологічної діагностики можна віднести наступні методи: цитогенетичний (визначення морфологічних типів ядерцевоутворюючих ділянок хромосом у ядрах клітин пухлини), біохімічний, імуногістохімічний (вивчення антигенних маркерів для визначення походження клітин в ексудатах) та метод рідинної біопсії (аналіз нетвердих біо-

логічних тканин (наприклад, крові)). Потрібні подальші дослідження, щоб систематично виявляти генетичні зміни раку легень, сприяючи вдосконаленню класифікації і стадії, а також розробці нових молекулярно-цільових методів лікування [13].

Точне визначення типу та стадії раку необхідне для визначення оптимальної стратегії лікування, яка включає хірургічне втручання, радіохіміотерапію, імунотерапію та цільові підходи з антиангіогенними моноклональними антитілами або інгібіторами тирозинкінази, якщо пухлини містять онкогенні мутації.

Причини виникнення раку легень. Є чимало факторів, що сприяють розвитку раку легень. Географічні закономірності захворюваності на рак легень, а також смертності від цього раку в основному визначаються споживанням тютюну, основним етіологічним фактором канцерогенезу легень.

За підрахунками, одна третина дорослого населення світу та близько 1,1 мільярда осіб курить тютюн, що робить кожну шосту людину курцем. У 2017 році кожна сьома смерть у світі (13 %) була наслідком безпосереднього куріння, а ще 2 % були результатом пасивного куріння. Це означає, що 15 % (а це майже 1 з 6 смертей) так чи інакше були спричинені вживанням тютюну. У середньому, на куріння припадає принаймні 30 % усіх смертей від раку та 87 % смертей від раку легень [14]. Постійний вплив канцерогенів куріння призводить до накопичення кількох змін генів, пов'язаних з пухлиноутворенням, що призводить до неопластичних уражень бронхів. Цікаво, що серед населення міст (особливо густонаселених) рак легень зустрічається значно частіше, ніж серед сільського населення.

Для порівняння, випадки дрібноклітинної карциноми легень у тих, хто ніколи не курих, надзвичайно рідкісні. Активне куріння також підвищує ризик багатьох інших видів онкологічних захворювань, у тому числі раку носових ходів, придаткових пазух, ротової порожнини, верхніх відділів травного тракту, підшлункової залози, статевій системі, нирок, сечового міхура, шлунка, прямої кишки, а також збільшує ризик виникнення гострого мієлоїдного лейкозу. Все пояснюється тим, що дим, який виходить із кінця запаленого джерела (сигарети, люльки або сигари), містить дрібні частинки, які легко проникають у клітини та насичують їх канцерогенними елементами.

Тютюнові канцерогени метаболізуються ферментами цитохрому P-450, що робить їх легкими для поглинання. Ліпооксигеназа, циклооксигеназа, мієлопероксидаза та моноаміноксидаза рідко, але також можуть брати участь. Окиснені проміж-

ні метаболіти піддаються подальшим перетворенням (детоксикації та секреції) за допомогою біологічно активних трипептидів та гідролаз (глутатіонів, суфатаз...) [15]. Кілька метаболітів, що утворюються під час цих процесів, реагують з дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК), згодом відбувається метаболічна активація, без якої канцерогени не можуть повністю проявити свій ефект. Таким чином, пошкодження дією канцерогенів або може виправитися або ж може настати поступовий апоптоз клітин. Помилкове кодування при виправленні може призвести до постійних мутацій або невідомих мутації, які призводять до пригнічення генів-супресорів пухлин [16]. Отже, можна зробити висновок, що схильність до розвитку раку залежить від балансу між метаболічною активацією та детоксикацією потенційних канцерогенів у курців.

Останні роки активно обговорюється шкідливість використання електронних сигарет, адже, як виявилось, не лише тютюнові метаболіти є канцерогенними. Електронні сигарети виділяють леткі карбоніли, активні форми кисню, фурани та метали (нікель, свинець, хром) більшість з яких є токсичними для легень і організму у цілому. Радіоактивні речовини – полоній-210, свинець-210, вісмут-210 та інші, які можуть міститися у випарах, викликають розвиток злоякісних пухлин ротової порожнини, органів травлення, виділення, а найчастіше дрібноклітинний рак легень.

Багато курців надають перевагу електронним сигаретам саме з високим вмістом нікотину. Нікотин (S) – 3-(1-метилпіролідін-2-іл)піридин і його водорозчинна сульфатна сіль (нікотин сульфат) активно застосовують як сильний інсектицид. Вищезгадані речовини спільно з нікотиновими смолами сприяють розвитку онкологічних захворювань, найчастіше раку легень чи гортані, оскільки дуже легко взаємодіють з активними трипептидами і утворюють метаболіти, які порушують правильний розвиток клітин, тим самим утворюючи клітини-мутанти, на які активно реагує імунна система.

Як правило, причиною раку легень є куріння. Але багато нових випадків зареєстровано у некурців. Окрім куріння, відомо, що забруднення повітря, вплив навколишнього середовища, мутації та однонуклеотидні поліморфізми пов'язані з раком легень. Вважається, що неправильне харчування, вживання алкоголю, куріння марихуани, естроген, інфекції вірусу папіломи людини, ВІЛ і вірус Епштейна-Барра пов'язані з раком легень, але чітких доказів, які б підтверджували цей зв'язок, немає [17].

Цікаво, що попри статистику (див. вище), жінки мають підвищений ризик раку легень у порів-

нянні з чоловіками, через гормональний вплив, знижену здатність відновлювати пошкодження ДНК і підвищену кількість аддукту ДНК [18]. У цілому, у тих, хто ніколи не палив, був підвищений рівень мутацій генів EGFR, HER2, EML4-ALK, RET і ROS1 (гени – рецептори епідермального фактора росту), тоді як мутації в гені K-ras (протоонкоген) були поширеними при раку легень у курців тютюну та рідко при раку легень у тих, хто ніколи не курил [19]. У доповіді Говіндона та співавторів було продемонстровано, що зразки пухлин курців тютюну мали більше точкових мутацій, ніж зразки пухлин некурців. Вони також повідомили, що частота мутацій у курців у 10 разів вища, ніж у некурців [20]. Ці результати свідчать про те, що рак легень у тих, хто ніколи не курил, має інший спосіб канцерогенезу, ніж у курців. Розуміння цих відмінностей у раку легень у курців і тих, хто ніколи не курил, допоможе в ефективнішій діагностиці та лікуванні раку легень у некурців.

Дуже часто рак легень виникає в осіб, які в анамнезі мали бронхолегеневі захворювання, такі як хронічний бронхіт, бронхіальна астма, пневмосклероз, емфізема легень, пневмоконіоз та туберкульоз легень. Щодо туберкульозу, різноманітні дослідження доводять, що це захворювання є важливим фактором ризику виникнення раку легень. Оскільки, рак легень може виникати внаслідок хронічного запалення та інфекції, стає все більш очевидним, що *Mycobacterium tuberculosis* у хворих індукує утворення пухлини, і є незамінним для процесів канцерогенезу. Крім того, деякі додаткові фактори, такі як вік, малорухливий спосіб життя і куріння, прискорюють розвиток раку після інфікування *Mycobacterium tuberculosis*.

Деякі дослідження свідчать про те, що рак легень після впливу *Mycobacterium tuberculosis* не має бронхіального походження, а скоріш за все виникає із рубцевої тканини. Посилена клітинна проліферація під час процесу відновлення при хронічному запаленні може призвести до метаплазії та дисплазії, що можна оцінити як передракові стани. Цитогенетичний аналіз ракових клітин та диспластичних уражень бронхів довів, що при таких патологіях часто спостерігається делеція короткого плеча на 3-й хромосомі. Встановлено, що критичним геном на короткому плечі 3-ї хромосоми є FHL1, який кодує мРНК і невеликий однойменний білок, який бере участь в механізмах апоптозу та регуляції транскрипції. Деякі дослідження показали, що джерелом розвитку раку легень можуть бути булавоподібні клітини в яких виникають мутації під впливом різних екзо- та ендогенних факторів [21]. Отже, можна зробити висновок, що

будь-які порушення цілісності тканин і, зокрема, вплив на клітини, зумовлюють накопичення генетичних перебудов та мутацій, що призводять до злоякісної трансформації.

Поширеним чинником канцерогенезу легень є радіаційне випромінювання та безпосереднє потрапляння радіоактивних часточок в організм і подальше їх розкладання. Прямим доказом цього може бути клінічна діагностика стану легень ліквідаторів аварії на Чорнобильській АЕС 26 квітня 1986 р. Унаслідок катастрофи, бронхолегенева система стала однією з основних «тканин-мішеней» для дії зовнішнього опромінення і вдихання осколково-розпадної суміші радіонуклідів, у тому числі трансуранових елементів і так званої «гарячої частинки».

Група українських науковців провела статистичне дослідження (дані було взято з ЦМЕК МОЗ України з захворювань та причинно-наслідкових зв'язків з аварією на ЧАЕС), у ході якого було виявлено, що усі 78 досліджуваних пацієнтів (середній вік яких 53,6 років) мають діагностований рак легень, при цьому 71,8 % з них мають досвід паління понад 10 років. Виявлено переважно центральну форму раку легень (76,9 %) і додатково пухлини епітеліального генезу (98,7 %). У структурі епітеліальних пухлин аденокарциному діагностували у 38,5 % випадків, плоскоклітинний рак – 34,6 %, інші епітеліальні (переважно дрібноклітинні форми раку) – у 26,9 % [22].

Кремнезем (діоксид кремнію) існує в кристалічній і аморфній формах. Останній менш токсичний і менш поширений вид впливу. Кремнезем, також відомий як кварц або кристобаліт, складається з дрібних частинок, набагато менших за піщинку. Респірабельний кремнезем відноситься до частинок діаметром менше 10 мкм, тому ці дрібні частинки з меншою ймовірністю застряють у носі і горлі та з більшою ймовірністю досягають легень [23]. Вплив частинок, що переносяться повітрям, таких як кристалічний кремнезем (CS), є основною глобальною небезпекою для професійного здоров'я, яка зустрічається в різноманітних промислових умовах, таких як гірничо-промисловість, гончарне виробництво, виробництво скла та бетону. Близько 4 мільйонів осіб у всьому світі піддаються професійному впливу частинок CS [24]. Вплив CS призводить до інфільтрації легень нейтрофілами, макрофагами та лімфоцитами, що спричиняє запалення легень, а проблема ще більше ускладнюється масивним фіброзом легень, що призводить до силікозу. Силікоз є незворотнім і невиліковним через порушення виведення частинок, що призводить до стійкого запалення легень і може

привести до раку легень [25]. Епідеміологічні дані свідчать про те, що курці з силікозом мають ще більший ризик раку легень [26].

Механізм виникнення та метастазування. Закономірності метастазування. Процеси виникнення та метастазування ще не вивчені на достатньому рівні. Розробка та проведення клінічних та експериментальних досліджень виникнення та метастазів раку легень у людини ускладнені багатьма труднощами. По-перше, його неможливо змодельовати «in vitro», тому що для штучного канцерогенезу потрібне живе тіло, а це суперечить Європейській конвенції про захист хребетних тварин. По-друге, забір гістологічних зразків у людей на відповідних стадіях є проблемою, оскільки виникнення та рецидив метастазів не можна точно передбачити. Щоб замінити відсутність експериментальних моделей на людях, було використано декілька дозволених типів моделей на тваринах для імітації як генетичних, так і гістологічних характеристик раку легень людини [27].

У зв'язку з високою агресивністю, метастазування – один із фатальних проявів раку легень. За статистикою, у кожного четвертого онкохворого пухлина діагностується на четвертій стадії, тобто, найвірогідніше вже з віддаленими метастазами. Всі стадії канцерогенезу проходять в умовах довготривалої взаємодії зовнішніх і внутрішніх канцерогенних факторів з одного боку та загальним станом організму і, відповідно, станом мікрооточення легеневої тканини з іншого боку.

Результати дослідження частоти виникнення метастазів раку легень різних гістологічних форм залежно від статі за віком свідчать, що у більшості випадків метастази розповсюджуються при аденокарциномі у жінок (47,8 %) у молодому віці, а недиференційованому раку (50,0 %) – у жінок старшої вікової групи. Найменш схильним до метастазування є епідермоїдний рак у жінок (приблизно 17,4 %). У чоловіків схильність до метастазування набагато менш виражена при аденокарциномі (25,8 %), але приблизно однакова при епідермоїдному (38,6 %) та недиференційованому раку (35,6 %). Було виявлено, що метастази мають підвищену схильність до виникнення у нирках (17,3 %), надниркових залозах (18,1 %), печінці (29,7 %), головному мозку (22,1 %) та лімфатичних вузлах (50,6 %). Варто зазначити, що у чоловіків аденокарциноми частіше метастазують у надниркові залози (17,1 %), епідермоїдний рак – у нирки (14,3 %) і головний мозок (14,3 %), недиференційований рак – у нирки (23,3 %), у той час, як у жінок частіше в лімфатичні вузли метастазують аденокарциноми та недиференційований у печін-

ку [28]. Також, спостерігається закономірність, що у чоловіків відзначається певна тенденція до зменшення інтенсивності метастазування із віком, водночас у жінок така тенденція відсутня.

У послідовності клітинного метастазування можна виділити кілька пунктів:

1) Відрив пухлинних клітин від позаклітинного матриксу і деградація матриксу декількома протеолітичними ферментами.

2) Проникнення в сусідні тканини та базальну мембрану.

3) Інтравазація в кровотік або лімфатичні судини шляхом прикріплення до ендотеліальних клітин способом адгезії, інфільтрації судин та транспортування через кровотік.

4) Зупинка та екстравазація в дистальному місці та утворення метастатичного ураження [29].

Первинні пухлини характеризуються гетерогенністю ракових клітин, спричиненою накопиченими генетичними змінами (наприклад, через втрату здатності пригнічувати пухлини, йдеться про такі процеси, як-от репарація ДНК або індукція апоптозу), які призводять до набуття деякими клітинами метастатичної здатності [30]. Як було сказано раніше, для того, щоб ракова клітина могла мігрувати, їй потрібна не тільки рухливість, але й здатність уникати апоптозу. Апоптоз, у свою чергу, стимулюється широким спектром умов і сигналів і призводить до пошкодження ДНК клітин, що дозволяє зміненим клітинам виживати та розмножуватися. Основними механізмами резистентності раку до апоптозу є втрата білка p53 і надлишкова експресія генів Bcl2/BclxL [31]. Отже, втрата білка та експресія сприяють проліферації ракових клітин і метастазуванню.

Також, незважаючи на те, що метастази часто вважаються явищем на пізній стадії, ракові клітини можуть поширюватися з первинної пухлини та утворювати дистальні мікрометастази на дуже ранній стадії. До прикладу, такі метастатичні ракові клітини були виявлені в кістковому мозку хворих на ранню стадію раку молочної залози [32]. Варто зазначити, що цей початковий етап відокремлення клітини залежить від молекул клітинної адгезії, які включають кадгерини, інтегрини, селектини та специфічні імуноглобуліни.

Транспортування по кровоносних і лімфатичних судинах має важливе значення для того, щоб ракові клітини мали здатність утворювати дистальні метастази. Тому логічно, що цьому сприяє утворення нових кровоносних і лімфатичних судин, які не тільки забезпечують первинну пухлину всім необхідним для її росту, але й скорочують до мінімуму відстань, яку метастазуючі клітини повинні

пройти, щоб потрапити в судинну систему [33]. Це робить ангиогенез і лімфогенез одними з найважливіших чинників не тільки для росту пухлини, але й для метастазування.

Важливою складовою взаємодії з судинами є хемотаксис, оскільки саме перший і водночас найважливіший етап процесу, який приводить клітини пухлини до проникнення в просвіт кровоносних і лімфатичних судин (інтравазація), починається саме з хемотаксису в напрямку до судин. Таким чином, асоційовані з пухлиною макрофаги відіграють вирішальну роль, оскільки агрегуються вздовж кровоносних судин і країв пухлини та секретують EGFR (епідермальний фактор росту), який приваблює пухлинні клітини, до судин [34]. Хемотаксису до лімфатичних судин в основному сприяє CCL21 (білок, закодований одноїменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 9-ї хромосоми) або CXCL12 (білок, розташований на довгому плечі 10-ї хромосоми), що виробляються з лімфатичних ендотеліальних клітин, і як магнітом притягують ракові клітини до «мішені» [35].

Генетичні фактори також значною мірою сприяють активації EGFR. Мутації всередині EGFR впливають як на аутокринну (не вимагає активації), так і на індуцибельну (вимагає активації) секрецію фактора росту та активацію при раку легень. Мутації EGFR також впливають на різноманітні сигнальні шляхи фактора росту в новоутворенні легень, що зрештою призводить до агресивного канцерогенезу легень і метастазування [36]. Під час ангиогенезу активований EGFR сприяє руйнуванню позаклітинного матриксу легневих тканин, викликаючи посилене кровопостачання кровоносних судин пухлини через ангиогенез. Активований EGFR також запускає посилену експресію ангиогенних факторів росту, зокрема епідермального фактора росту судин, основного фактора росту фібробластів, тромбоцитарного фактора росту ендотеліальних клітин та інтерлейкіну-8 [37].

Екстравазація (вихід із судин) відбувається у кілька етапів: рух ракових клітин через молекулярні бар'єри, міцна адгезія та трансендотеліальна міграція. Щоб відбулася екстравазація, ракові клітини сповільнюються під час руху через кровотік, зупиняються всередині капілярів відповідно до їх розмірів, а потім котяться вздовж поверхні через численні взаємодії рецепторів і лігандів, прямуючи до «мішені» [38]. Отже, через системний кровотік злоякісні клітини досягають віддалених ділянок, де вони розмножуються та проліферують у метастатичні колонії.

Макрофаги також встановили роль у зростанні пухлини та метастазуванні, але інформація про їх роль у просуванні пухлини легень обмежена. Серед типів запальних клітин у легенях макрофаги є найбільш поширеними та, можливо, найбільш плейотропними. Залежно від сигналів мікросередовища, ці клітини можуть стимулювати запальні реакції шляхом секреції прозапальних цитокінів або пригнічувати імунні реакції шляхом вивільнення високих рівнів протизапальних цитокінів [39].

Є дослідження, які демонструють, що макрофаги необхідні для сприяння канцерогенно-індукованим пухлинам легень як на ранніх (ініціація пухлини та раннє просування), так і на пізніх (пізнє просування та прогресування) стадіях пухлиногенезу. Хоча виснаження альвеолярних макрофагів на ранніх або пізніх стадіях зменшує розмір і множинність пухлини, задіяні механізми різні. Вичерпання макрофагів на пізнішій стадії знижує концентрацію VEGF (фактор росту ендотелію судин і зменшує ріст судин у пухлинах легень). Ці дослідження показують, що макрофаги підтримують розвиток і підтримку протуморогенного мікрооточення в легенях різними способами. Як наслідок, для максимального утворення пухлини необхідна стійка присутність макрофагів протягом усього періоду пухлиногенезу [40].

Рак молочної залози характеризується високим органотропізмом, оскільки має тенденцію вражати кістки, мозок, печінку та легені. За статистикою, у 30-60 % випадків рак метастазується у кістках, 4-10 % – у головному мозку, 15-32 % – печінці та 21-32 % – у легенях [41]. Легені – це перше велике капілярне русло, з яким стикається клітина раку молочної залози після виходу в кров. Коли пухлинні клітини циркулюють легенями, вони можуть вступати в контакт із 100 м² поверхневої судинної мережі. Оскільки ці пухлинні клітини приблизно в п'ять разів більші за надзвичайно вузькі легеневі капіляри, ймовірність зупинки клітин раку молочної залози в цих капілярних руслах і подальшої екстравазації в легеневу тканину дуже висока. Метастази в легенях зазвичай виникають протягом 5 років після первинного діагнозу раку молочної залози та мають значний вплив на захворюваність і смертність пацієнтів. З фізіологічної точки зору ці метастази порушують нормальну роботу органу, що призводить до кашлю, утрудненого дихання, кровохаркання і, зрештою, смерті.

Легеневі метастази залишаються складними для лікування, оскільки 60-70 % пацієнтів, які померли від раку молочної залози, мали метастази саме в легенях [42]. Для пацієнтів із метаста-

зами, обмеженими виключно в легенях, прогноз надзвичайно поганий, із середньою подальшою тривалістю життя до 25 місяців [43]. Цей поганий результат пояснюється обмеженою кількістю варіантів лікування, пов'язаних з неоперабельними ураженнями.

Легені є найпоширенішим метастатичним органом первинного раку печінки. На цей тип метастазування припадає 39,5-53,8 % позапечінкових метастазів, що серйозно впливає на прогноз пацієнтів. Такий високий відсоток метастазування в легенях раку печінки пояснюється у більшій мірі забезпеченням сприятливого середовища для ракових клітин завдяки гіперкоагуляційному стану крові та повільному кровотоку, а також тим, що пухлинні клітини проникають у легеневу циркуляцію через внутрішньопечінкові портосистемні венозні судини або лімфу, що відтікає до правої грудної протоки [44].

Якщо говорити про диференційований рак щитоподібної залози (який є найбільш поширеним ендокринним злоякісним новоутворенням), цікавим є те, що однією з головних відмінностей між дитячим і дорослим захворюванням є висока частота легеневих метастазів у першому віковому контингенті порівняно з другим. Повідомляється, що метастази в легенях виявляються у 7-30 % у цієї вікової групи, порівняно з лише ~4 % у дорослого населення [45]. Метастази в легенях майже завжди дифузно концентрують радіоактивний йод (I-131, який використовується у хіміотерапії диференційованого раку щитовидної залози) і можуть бути пов'язані з нормальною рентгенографією майже у половини пацієнтів. Легеневі метастази можна не помітити, якщо майже повна тиреоїдектомія не супроводжується скануванням всього тіла з радіоактивним йодом [46].

Легені є другим за поширеністю місцем (10-25 %) метастазування колоректального раку після печінки і потенційною причиною цього може бути широке використання КТ грудної клітки. Рак прямої кишки характеризується більшою частотою метастазів у легенях порівняно з раком товстої кишки [47]. Порівняно з іншими дистальними метастазами, легеневі метастази мають відносно повільніший ріст і є більш стійкими [48]. Тому стратегія лікування легеневих метастазів не може бути розроблена повністю відповідно до такої ж, як для метастазів в інших місцях (наприклад, печінка, очеревина).

Особливості таргетної терапії при недрібноклітинному раку легень. За останнє десятиліття досягнення в молекулярно-трансляційних дослідженнях показали серйозні прориви в розу-

мінні, діагностиці та лікуванні раку легень, особливо для найбільш поширеного (~80 %) недрібноклітинного раку (НДКРЛ). І навпаки, лікування дрібноклітинного раку легень залишається на основі хіміотерапії, і, незважаючи на багатообіцяючі результати з новими цитотоксичними препаратами, його основа «платина-єтопозид» залишається доволі ефективною [49].

Термін «*тераностика*», за допомогою якого терапевтичні та діагностичні засоби були об'єднані з метою досягнення індивідуальної фармакотерапії, тепер став загальноприйнятим в онкології. Секвенування геному людини дозволило більш ефективно ідентифікувати епігенетичні мутації, інактивуючі гена супресора пухлини, а також мутації драйвера онкогену, які є потенційними мішенями для терапії [50], наприклад, використовують трастузумаб для лікування раку молочної залози з надмірною експресією HER-2 і вемурафеніб для BRAF-мутантної меланоми [51].

Як було сказано раніше, основними підтипами НДКРЛ є аденокарцинома легень, плоскоклітинний рак і великоклітинний рак. Одне лише це розрізнення дає змогу більш точно підібрати цитотоксичну хіміотерапію при поширеному НДКРЛ без мутації драйвера, як це видно, наприклад, з підвищеної ефективності пеметрекседу при аденокарциномі або проблем токсичності бевацизумабу у пацієнтів із плоскоклітинною гістологією [52]. Оптимальне лікування НДКРЛ вимагає, щоб пухлини проходили скринінг на низку прогностичних біомаркерів, які допомагають передбачити чутливість до таргетної терапії та відповідно оцінити прогноз. Що стосується НДКРЛ, значна частина досліджень за останнє десятиліття була зосереджена на мутаціях рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і на аномальному злитті кінази анапластичної лімфоми (ALK), яка успішно пригнічується інгібіторами тирозинкінази EGFR (TKI) і кризотиніб відповідно. Цільові агенти тепер раціонально розроблені для інгібування певних мутацій, що призводить до більш раціонального процесу клінічних випробувань [53].

До 60 % аденокарциноми легень і до 50-80 % великоклітинного раку мають відому онкогенну мутацію драйвера. Ці мутації в рецепторах або протеїнкіназах можуть стимулювати складний каскад перехресних сигнальних шляхів, таких як шляхи RAS-RAF-MEK-ERK або MAPK, PI3K-AKT-mTOR або JAK-STAT [54]. Ці мутації призводять до неконтрольованого росту, поширення та неможливості знищити конкретні клітини. Успішна таргетна терапія цих підтипів включає ідентифікацію та інгібування вищевказаних шля-

хів або інгібіторів малих молекул, або рецепторів моноклональних антитіл (mAb) [55].

Рецептор епідермального фактора росту (EGFR або ErbB1 або HER1) належить до сімейства рецепторних тирозинкіназ, які можуть запускати широкий спектр сигнальних шляхів, що призводять до клітинного росту, проліферації та виживання мутованих клітин.

Існує три основні механізми, що призводять до активації EGFR: 1) підвищена експресія EGFR на злоякісних клітинах; 2) посилене вироблення лігандами злоякісних клітин; 3) активація мутацій EGFR в злоякісних клітинах [56].

EGFR надмірно експресується у 40-80 % НДКРЛ і був багатообіцяючою трансляційною терапевтичною мішенню, однак згодом було виявлено, що головною терапевтичною мішенню є активація мутацій, а не надмірна експресія EGFR. Двома найпоширенішими мутаціями є делеції екзону 19 (60 %) і місенс-заміни L858R у положенні 858 (35 %), де лейцин замінюється аргініном, що призводить до конститутивної активації рецептора без зв'язування ліганду [57]. Мутантний фактор можна інгібувати або маломолекулярними TKI (такими як гефітиніб та ерлотиніб), або моноклональними антитілами (такими як цетуксимаб) [58].

Незважаючи на те, що багато шляхів і таргетних агентів, описаних досі, застосовуються в основному до аденокарциноми, таргетна терапія просоклітинного раку зараз є центром поточних досліджень. Нещодавні відкриття з атласу геному раку про молекулярну патологію ПКРЛ ідентифікували кілька важливих сигнальних шляхів. Наприклад, рецептор фактора росту фібробластів 1 (FGFR1) є одним з найпридатніших для використання шляхів із надмірною експресією до 20 % ПКРЛ у порівнянні лише з 3 % аденокарциноми [59]. Інгібітори FGFR, такі як бриваніб та інші мультікіназні інгібітори показали позитивні сигнали *in vitro* і зараз знаходяться у фазі випробувань.

Висновки. Отже, в останні роки відбулася значна зміна парадигми в лікуванні недрібноклітинного раку легень. НДКРЛ тепер слід додатково класифікувати за гістологією та мутацією драйвера, якщо вона відома або наявна. Досягнення трансляційних досліджень тепер дозволяють пригнічувати такі мутації або рецепторними моноклональними антитілами (mAb), або маломолекулярними інгібіторами тирозинкінази (TKI). У той час як емпірична хіміотерапія з платиновим дублетом залишається золотим стандартом для розвиненого НДКРЛ без відомої мутації, а таргетна терапія розширює кордони для значного покращення результатів і якості життя пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Kolesnik OP, Shevchenko AI, Tumans'kyi VO. *Vplyv rivnya ekspresiyi Ki-67 ta r53 u pervynniy pukhlyni na vyzhyvanist' khvorykh iz ploskoklitynnym rakom leheni I-II stadiy*. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya «Medytsyna»*. 2013;48(3):113-8. [in Ukrainian].
3. Chulasiri PU, Gunawardana NS, de Silva A. *Smoking and lung cancer risk in Sri Lankan men: a case-control study*. *Ceylon Med J*. 2017;62(1):25-8. doi: 10.4038/cmj.v62i1.8429.
4. *World Health Statistics*. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
5. Gazdar AF. *Should we continue to use the term non-small-cell lung cancer?* *Ann Oncol*. 2010 Oct;21 Suppl 7(Suppl 7): vii225-9. doi: 10.1093/annonc/mdq372.
6. Мариненко СВ. *Диференційна цитологічна діагностика аденокарциноми, мезотеліоми та реактивного серозиту: автореф. дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук*. Київ, 2019. 25 с.
7. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AC, Speel EM, Fernandez-Cuesta L. *New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management*. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):752-66. doi: 10.1016/j.jtho.2018.02.002.
8. Leonetti A, Facchinetti F, Minari R, Cortellini A, Rolfo CD, Giovannetti E, Tiseo M. *Notch pathway in small-cell lung cancer: from preclinical evidence to therapeutic challenges*. *Cell Oncol (Dordr)*. 2019;42(3):261-73. doi: 10.1007/s13402-019-00441-3.
9. Byers LA, Rudin CM. *Small cell lung cancer: where do we go from here?* *Cancer*. 2015;121(5):664-72. doi: 10.1002/cncr.29098.
10. Derks JL, Leblay N, Lantuejoul S, Dingemans AC, Speel EM, Fernandez-Cuesta L. *New Insights into the Molecular Characteristics of Pulmonary Carcinoids and Large Cell Neuroendocrine Carcinomas, and the Impact on Their Clinical Management*. *J Thorac Oncol*. 2018;13(6):752-66. doi: 10.1016/j.jtho.2018.02.002.
11. Chikamori T, Counihan PJ, Doi YL, Takata J, Stewart JT, Frenneaux MP, McKenna WJ. *Mechanisms of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):507-12. doi: 10.1016/s0735-1097(10)80262-1.
12. Alcalá N, Leblay N, Gabriel AAG, Mangiante L, Hervas D, Giffon T, et al. *Integrative and comparative genomic analyses identify clinically relevant pulmonary carcinoid groups and unveil the supra-carcinoids*. *Nat Commun*. 2019 Aug 20;10(1):3407. doi: 10.1038/s41467-019-11276-9.
13. Yakovtsova II, Yanchevskiy OV, Chertenko T, Dolgaia OV. *Molecular features of lung cancers and modern concepts of their moleculobiological testing*. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2019;3(152):41. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-41-45
14. Hannah Ritchie and Max Roser «Smoking». *Published online at OurWorldInData.org*. 2019. [Online Resource]. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/smoking'
15. Hecht SS. *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-210. doi: 10.1093/jnci/91.14.1194.
16. Vidal J, Borràs PA, Ponseti FJ, Cantallops J, Ortega FB, Palou P. *Effects of a postural education program on school backpack habits related to low back pain in children*. *Eur Spine J*. 2013;22(4):782-7. doi: 10.1007/s00586-012-2558-7.
17. Dubin S, Griffin D. *Lung Cancer in Non-Smokers*. *Mo Med*. 2020;117(4):375-9.
18. Hosgood HD 3rd, Cawthon R, He X, Chanock S, Lan Q. *Genetic variation in telomere maintenance genes, telomere length, and lung cancer susceptibility*. *Lung Cancer*. 2009;66(2):157-61. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.005.
19. Zhai K, Ding J, Shi HZ. *HPV and lung cancer risk: a meta-analysis*. *J Clin Virol*. 2015 Feb;63:84-90. doi: 10.1016/j.jcv.2014.09.014.
20. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. *Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers*. *Cell*. 2012 Sep 14;150(6):1121-34. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.

21. Filenko BM, Royko NV, Chernyak VV. Tuberkulez y rak lehkykh: osobennosty kantseroheneza. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2021;6(3):65-70. [in Ukrainian].
22. Sushko VO, Shvaiko LI, Bazyka KD, Apostolova OV, Kolosynska OO. The bronchopulmonary system damage under the influence of ionizing radiation exposure and radionuclides inhalation in the conditions of the chornobyl catastrophe (summarizing of 35 years research experience). *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*. 2021;26:98-123.
23. Steenland K, Ward E. Silica: A lung carcinogen. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2013;64(1):63-9. doi:10.3322/caac.21214
24. Satpathy SR, Jala VR, Bodduluri SR, Krishnan E, Hegde B, Hoyle GW, et al. Crystalline silica-induced leukotriene B4-dependent inflammation promotes lung tumour growth. *Nat Commun*. 2015;6:7064. doi: 10.1038/ncomms8064.
25. Cox LA Jr. An exposure-response threshold for lung diseases and lung cancer caused by crystalline silica. *Risk Anal*. 2011;31(10):1543-60. doi: 10.1111/j.1539-6924.2011.01610.x.
26. Liu Y, Steenland K, Rong Y, Hnizdo E, Huang X, Zhang H, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for lung cancer in relationship to silica exposure: a 44-year cohort study of 34,018 workers. *Am J Epidemiol*. 2013;178(9):1424-33. doi: 10.1093/aje/kwt139.
27. Perlikos F, Harrington KJ, Syrigos KN. Key molecular mechanisms in lung cancer invasion and metastasis: a comprehensive review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(1):1-11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.12.007.
28. Proskurnya SA. Osoblyvosti metastatychnoho kaskadu pry tsentral'nomu raku lehen'. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013;2:76-8. [in Ukrainian].
29. Yi B, Cheng Y, Chang R, Zhou W, Tang H, Gao Y, Zhang C. Prognostic significance of tumor-associated macrophages polarization markers in lung cancer: a pooled analysis of 5105 patients. *Biosci Rep*. 2023;43(2):BSR20221659. doi: 10.1042/BSR20221659.
30. Eccles SA, Welch DR. Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet*. 2007;369(9574):1742-57. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60781-8.
31. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
32. Heinrich EL, Walser TC, Krysan K, Liclican EL, Grant JL, Rodriguez NL, Dubinett SM. The inflammatory tumor microenvironment, epithelial mesenchymal transition and lung carcinogenesis. *Cancer Microenviron*. 2012;5(1):5-18. doi: 10.1007/s12307-011-0089-0.
33. Xie X, Zu X, Laster K, Dong Z, Kim DJ. 2,6-DMBQ suppresses cell proliferation and migration via inhibiting mTOR/AKT and p38 MAPK signaling pathways in NSCLC cells. *J Pharmacol Sci*. 2021;145(3):279-88. doi: 10.1016/j.jphs.2021.01.003.
34. Liu TC, Jin X, Wang Y, Wang K. Role of epidermal growth factor receptor in lung cancer and targeted therapies. *Am J Cancer Res*. 2017;7(2):187-202.
35. Yang H, Zhang Q, Xu M, Wang L, Chen X, Feng Y, et al. CCL2-CCR2 axis recruits tumor associated macrophages to induce immune evasion through PD-1 signaling in esophageal carcinogenesis. *Mol Cancer*. 2020;19(1):41. doi: 10.1186/s12943-020-01165-x.
36. Yap TA, Popat S. Toward precision medicine with next-generation EGFR inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Pharmgenomics Pers Med*. 2014;7:285-95.
37. Langer CJ. Emerging role of epidermal growth factor receptor inhibition in therapy for advanced malignancy: focus on NSCLC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):991-1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.099
38. Fan J, Fu BM. Quantification of Malignant Breast Cancer Cell MDA-MB-231 Transmigration Across Brain and Lung Microvascular Endothelium. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(7):2189-201. doi: 10.1007/s10439-015-1517-y.
39. Condamine T, Gabrilovich DI. Molecular mechanisms regulating myeloid-derived suppressor cell differentiation and function. *Trends Immunol*. 2011;32(1):19-25. doi: 10.1016/j.it.2010.10.002.
40. Zaynagetdinov R, Sherrill TP, Polosukhin VV, Han W, Ausborn JA, McLoed AG, et al. A critical role for macrophages in promotion of urethane-induced lung carcinogenesis. *J Immunol*. 2011;187(11):5703-11. doi: 10.4049/jimmunol.1100558.

41. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990-6. doi: 10.18632/oncotarget.15856.
42. Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Med*. 2018;7(3):922-30. doi: 10.1002/cam4.1370.
43. Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(10):858-68. doi: 10.1080/15384047.2018.1456599.
44. Hong SS, Kim TK, Sung KB, Kim PN, Ha HK, Kim AY, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: a pictorial review. *Eur Radiol*. 2003;13(4):874-82. doi: 10.1007/s00330-002-1519-7.
45. Alzahrani AS, Alkhafaji D, Tuli M, Al-Hindi H, Sadiq BB. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (≤ 20 years) with young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(4):571-7. doi: 10.1111/cen.12845.
46. Alzahrani AS, Alswailem M, Moria Y, Almutairi R, Alotaibi M, Murugan AK, Qasem E, et al. Lung Metastasis in Pediatric Thyroid Cancer: Radiological Pattern, Molecular Genetics, Response to Therapy, and Outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):103-10. doi: 10.1210/jc.2018-01690.
47. Wang Z, Wang X, Yuan J, Zhang X, Zhou J, Lu M, et al. Survival Benefit of Palliative Local Treatments and Efficacy of Different Pharmacotherapies in Colorectal Cancer With Lung Metastasis: Results From a Large Retrospective Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2): e233-e255. doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.005.
48. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, Alabiso I, Baratelli C, Bitossi R, et al. The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist*. 2012;17(11):1430-8. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0142.
49. Chan BA, Coward JI. Chemotherapy advances in small-cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 5(Suppl 5): S565-78. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.43.
50. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2371-6. doi: 10.1093/annonc/mdt205.
51. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, D'Amico R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4): CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2.
52. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, Molinier O, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70063-3.
53. Chang TL, Chen SF, Kuo HC. Surgical outcome of male patients with chronic central nervous system disorders and voiding dysfunction due to bladder outlet obstruction. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(10):2511-9. doi: 10.1007/s11255-022-03285-3.
54. Thunnissen E, van der Oord K, den Bakker M. Prognostic and predictive biomarkers in lung cancer. A review. *Virchows Arch*. 2014;464(3):347-58. doi: 10.1007/s00428-014-1535-4.
55. Janku F, Garrido-Laguna I, Petruzella LB, Stewart DJ, Kurzrock R. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6(9):1601-12. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822944b3.
56. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67. doi: 10.1056/NEJMoa0904554.
57. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2006 Jul 1;12(13):3908-14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0462.
58. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

59. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Choughule AB, Bhattacharjee A, Kumar R, et al. Phase III study of gefitinib or pemetrexed with carboplatin in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. *ESMO Open*. 2017;2(1): e000168. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000168.

LUNG CARCINOGENESIS: CHARACTERISTICS, CAUSES, PATTERNS AND MECHANISMS OF OCCURRENCE

Abstract. Lung cancer is a world-class medical problem, which is why new research is conducted almost every day using the deepening of knowledge about histological features and the development of the least harmful, but at the same time, effective therapy for various types of this oncology. The article compiles data from various studies related to lung cancer, with an emphasis on information provided over the past decade. Characteristics of types of lung cancer at the cellular level, diagnostic methods, as well as features of target therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) are highlighted. Sufficient attention is paid to the cause of lung carcinogens (influence of smoking, radiation, cancer after tuberculosis, genetic factors, etc.) and processes that occur when the body is exposed to harmful factors. The mechanisms of virus emergence, the features of cell mutations, the main stages and regularities of metastasis in lung cancer are described.

Key words: lung, carcinogenesis, respiratory system, chemotherapy.

Відомості про авторів:

Луців Єлизавета Русланівна – студентка 2 курсу медичного факультету Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль;

Огінська Наталія Віталіївна – доктор філософії, асистент кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль.

Information about the authors:

Lutsiv Elizaveta. R. – 2nd year student of the Faculty of Medicine of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil;

Ohinska Nataliia V. – PhD, associate professor of the Histology and Embryology Department of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil.

Надійшла 01.09.2023 р.

Рецензент – проф. Л. Д. Тодоріко (Чернівці)

Комп'ютерна верстка – О.Ю. Воронцов
Наукове редагування – О.М. Слободян
Редагування англійського тексту – Н.І. Войткевич
Редагування українського тексту – М.В. Цуркан

Підписано до друку 28.09.2023. Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Друк офсетний.
Обл.-вид. арк. ____ . Ум.-друк. арк. ____ .
Тираж 100 пр. Зам. №140-2023.
Віддруковано ФОП Лівак У.М. Реєстр № ДК-7505.
58018, м. Чернівці, вул. Головна 244/5

Видавництво БДМУ
Свідомство державного реєстру
Серія ДК, №2610 від 12.09.2006 р.